DIE MAGENSÄURESEKRETION DER RATTE UNTER VERSCHIEDEN FREQUENTER STRESS-RUHE-ANREGUNG

Dissertation der Fakultät für Biologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von: Gerhard Westermeier
aus München

Dezember 1979

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535726_0028

DIE MAGENSÄURESEKRETION DER RATTE UNTER VERSCHIEDEN FREQUENTER STRESS-RUHE-ANREGUNG

Dissertation der Fakultät für Biologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von: Gerhard Westermeier
aus München

Dezember 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Berichterstatter : Dr. A. Raab

2. Berichterstatter : Prof. F.Zettler

Tag der mündlichen Prüfung: 24.3.1980

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1.1	Emotionale Belastung	3
1.2	Physiologische Veränderungen	4
1.3	Zeitliche Aspekte des Sekretionsverlaufes	6
1.4	Methodische Voraussetzungen - QSA-Techniken	8
1.5	Die PRBS-Funktion	12
1.6	Zusammenfassung	14
2.	METHODEN	15
2.1	Versuchstiere	15
2.2	Apparatur	17
2.3	Unabhängige Variable	21
2.3.1	Vermeidung	21
2.3.2	Zeitstruktur der Belastung	23
2.4	Abhängige Variablen	24
2.4.1	Sekretion - Sekretionsvolumen, Leitfähigkeit, Totalsekretion	24
2.4.2	Hebeldruckrate, Schocks	29

		Seite
2.5	Prozedur	30
2.5.1	Vermeidungstraining, Retraining	30
2.5.2	Fisteloperation	33
2.5.3	Infusion	35
2.6	Versuchsplan	35
2.7	Auswertung der Hauptversuche	36
2.7.1	Auswertung der Rohdaten	37
2.7.2	Datenverarbeitung, weitere Auswertung	38
3.	ERGEBNISSE	41
3.1	Ergebnisse der Vorversuche	41
3.1.1	Sekretionsdaten	41
3.1.2	PRBS, Vermeidungsverhalten, Sonstiges	51
3.2	Ergebnisse der Hauptvariablen	53
3.2.1	Sekretionsvolumen	53
3.2.2	Hebeldruckrate	62
3.2.3	Leitfähigkeit	64
3.2.4	Totalsekretion	66

		Seite
4.	DISKUSSION	71
4.1	Vermeidung	71
4.1.1	Vermeidungslernen	
4.1.2	Vermeidung im Versuch	72
4.2	Sekretion	73
4.2.1	Methode	73
4.2.2	Übersicht und Einordnung der Sekretionsergebnisse	75
4.2.3	Ulkustheorien	83
4.3	Zusammenfassung	85
	LITERATUR	87

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Bei der Formulierung seines Streßkonzeptes beschrieb SELYE (1936, 1957) u.a. die Entstehung von Geschwüren im Magen-Darm-Trakt. Die Geschwürbildung ist danach Teil eines allgemeinen Anpassungssyndroms, das unter fortgesetzter Einwirkung eines Stressors entsteht. Unter dem Begriff Stressor subsumierte SELYE eine Reihe von unspezifischen Reizen, meist physikalisch-chemischer Art (wie z.B. Kälte, Vergiftung und Infektion), die im Organismus die Reaktion Anpassungssyndrom hervorrufen. Im Anschluß an SELYE entwickelte die experimentelle Tierforschung zwar ein breites Spektrum an ulzerogenenen Reizkonfigurationen, vor allem an Ratten, vom kalten Dauerduschen bis zum Eingipsen der Versuchstiere; die Zusammenhänge der Ulkusentstehung blieben jedoch weitgehend ungeklärt.

Bei Experimenten mit Affen stellten BRADY und Mitarbeiter (BRADY, 1958, BRADY et al., 1958) überrascht den Tod mehrerer Versuchstiere im Verlauf von Konditionierungsversuchen fest. In diesen Versuchen wurden zwei Rhesusaffen voneinander getrennt, in Käfigen sitzend, gehalten. Ein Tier, das Vermeidungstier, konnte mittels eines vorher gelernten Knopfdruckes, der sog. Vermeidungsreaktion, einen regelmäßig wiederkehrenden elektrischen Schock für die Dauer von 20 sec vermeiden. Zur vollständigen Vermeidung jeglicher Schocks mußte vom Vermeidungstier also eine Mindestrate an Vermeidungsreaktionen erbracht werden. Das zweite Tier diente als Kontrolle, es konnte durch Knopfdruck die Verabreichung von Schocks nicht beeinflussen und erhielt ebenso wie das Vermeidungstier alle diejenigen Schocks, die dieses nicht vermeiden konnte. Da die Tiere dieser Vermeidungsanordnung mehrere Tage hintereinander ausgesetzt waren, wech-

selten Vermeidungsanordnung und Ruhebedingung im regelmäßigen Abstand von sechs Stunden. Die Vermeidungstiere in den BRADY'schen Untersuchungen beherrschten die Vermeidungsreaktion so gut, daß im Mittel weniger als ein Schock pro Stunde verabreicht wurde. Nach mehreren Versuchstagen starben aus zunächst unerklärlichen Gründen jeweils die Vermeidungstiere. Eine Obduktion aller Tiere ergab, daß die Vermeidungstiere im Gegensatz zu den Kontrolltieren allesamt Geschwüre im Magen-Darm-Trakt aufwiesen. Geschwürbildung konnte also nicht nur durch physikalisch-chemische Stressoren, sondern auch durch emotionale Belastung hervorgerufen werden.

Der Zusammenhang von emotionaler Belastung und Ulkusbildung läßt sich grob schematisch darstellen (Abb. 1)

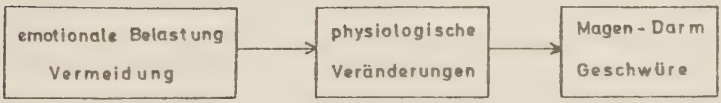


Abb. 1: Zusammenhang von emotionaler Belastung und Ulkusbildung

Die an BRADY's überraschende Befunde anknüpfenden Untersuchungen konzentrierten sich in der Folgezeit zum einen auf verschiedene Aspekte der psychischen Belastung und zum anderen auf die der Ulzeration vorangehenden physiologischen Veränderungen.

1.1 Emotionale Belastung

PORTER et al. (1958) erzeugten durch systematische Variation eine Vielzahl unterschiedlicher Vermeidungssituationen, die sich jedoch in ihren pathologischen Auswirkungen nicht voneinander unterscheiden ließen. Weniger die Verschiedenheit prozeduraler Details als vielmehr die Gesamtintensität der Verhaltensprogramme erwies sich bei diesen Untersuchungen als der entscheidende Faktor. Größere Bedeutung erlangen prozedurale Details jedoch bei Ratten, was hauptsächlich darauf zurückzuführen ist, daß Ratten weit weniger erfolgreich Schocks vermeiden als dies Affen tun. So hängt es von der jeweiligen Schockstärke und Schockdichte ab, ob die Vermeidungstiere mehr Geschwüre aufweisen als die hilflosen Kontrolltiere. Sind Schockstärke und Schockdichte gering, so zeigen die Kontrolltiere geringere Ulzerationsraten (BARBAREE und HARDING, 1973), bei hoher Schockstärke und -dichte sind die Geschwüre bei den hilflosen Kontrolltieren häufiger als bei den Vermeidungstieren (WEISS, 1971 a,b,c). Im Gegensatz zu BRADY's Versuchen, wo die Verabreichung von Schocks wegen der geringen Anzahl keine Rolle spielte, kommen bei Vermeidungsexperimenten mit Ratten die Schocks als ulzerogener Faktor hinzu.

Bemerkenswert an BRADY's Untersuchungen erscheint ferner, daß die Magen- und Darmgeschwüre nur dann auftraten, wenn ein sechs Stunden Vermeidung/ sechs Stunden Ruhe-Zyklus eingehalten wurde. Andere Streß/Ruhe-Zyklen wie 30 min/ 30 min, eine Stunde/eine Stunde oder auch unproportionale Zyklen wie 18 Stunden/6 Stunden erwiesen sich als nicht ulzerogen. Eine weitere Arbeit (RICE, 1963) bestätigt die Bedeutung der Streß/Ruhe-Zyklen für die Geschwürbildung. Trotz methodischer Mängel bei der Ulkusquantifikation ergeben sich Anhaltspunkte dafür, daß auch bei Ratten die

Ulkushäufigkeit bei 5 Stunden/5 Stunden und 6 Stunden/ 6 Stunden Streß/Ruhe-Anregung größer ist als bei höher- bzw. niederfrequenterer Anregung. In einer auf den 6 Stunden/6 Stunden-Zyklus beschränkten Betrachtung konnte PARE´ (1971) dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigen. Weder die Kontroll- noch die Vermeidungstiere entwickelten Geschwüre im Magen-Darm-Trakt, noch zeigten sie signifikante Unterschiede in weiteren Parametern. Da die beiden Studien nicht bis ins Detail vergleichbar sind, muß die Frage unbeantwortet bleiben, ob es sich um einen tatsächlichen Widerspruch handelt oder ob ganz einfach die Vermeidungsanordnung von PARE´zu wenig belastend war, als daß sie signifikante Reaktionen hervorrufen hätte können.

Falls es jedoch zur Ulkusentwicklung kommt, scheint der Ruhephase eine besondere Bedeutung zuzukommen. DESIDERATO et al. (1974) zeigten, daß 2 Stunden Streß/ 2 Stunden Ruhe weit ulzerogener waren als 8 Stunden Streß ohne nachfolgende Ruhephase.

1.2 Physiologische Veränderungen

Allgemeiner Konsens besteht darin, daß das Vorhandensein von Magensäure eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Geschwüren im Magen-Darm-Trakt ist (GROSSMAN, 1969).

Des weiteren ist bekannt, daß auch beim Menschen Duodenalulkus und bestimmte Formen von Magenulkus mit Hypersekretion einhergehen (GROSSMAN, 1960, PATRICK et al., 1974).

BRADY (1958) nun sah die physiologische Ursache der Ulzeration seiner Versuchstiere in einer drastischen Erhöhung der Säuresekretion während der Ruhephasen. Diese Erhöhung sei am deutlichsten bei 6 Stunden Streß/ 6 Stunden Ruhe-Anregung ausgeprägt. Obwohl von BRADY schematische Verlaufskurven der Sekretion angegeben werden, ist aus der Arbeit nicht ersichtlich, auf welchen Experimenten diese Aussagen beruhen. Aus der Gruppe um BRADY veröffentlichten POLISH et al. (1962) Versuche an Affen, in denen jedoch nur der ursprünglich ulzerogene 6 Stunden/ 6 Stunden-Anregungszyklus hinsichtlich der Magensekretion und anderer physiologischer Parameter wie Corticoide untersucht wurde. Dabei trat während der ersten sechsstündigen Vermeidungssitzung eine Hemmung der Sekretion ein, die im Laufe der nächsten Sitzungen nicht mehr beobachtbar war. Dagegen wiesen die Ruhephasen gegenüber den Streßphasen erhöhte Sekretion auf. Zwei Tiere mit Duodenalulkus zeigten insgesamt gesehen erhöhte Sekretion.

Etwas im Widerspruch zu dem von BRADY behaupteten Zusammenhang von emotionaler Belastung und Sekretion stehen die an Ratten durchgeführten Experimente. Danach unterscheiden sich Kontroll- und Versuchstiere in ihrer Säurereaktion auf kurzfristige Belastung nicht (MIKHAIL, 1971), während in Langzeitversuchen bei den Kontrolltieren höhere Sekretionsraten festgestellt wurden. Daß die Magensekretion durch Pylorusligatur und nicht - wie allgemein üblich - durch Magenfistelung ermittelt wurde, relativiert diese Ergebnisse (zum Methodenvergleich siehe BRODIE et al., 1962). In einer ganz ähnlichen Versuchsanordnung mit gefistelten Tieren fanden PARE´ und ISOM (1975) bei Kurzzeitversuchen die Sekretion erniedrigt, während sie bei Langzeitversuchen wieder ansteigt, jedoch nicht signifikant über den Basalwerten liegt. Unter kurzfristiger Belastung unterscheiden

sich des weiteren verschiedene Arten emotionaler Belastung voneinander (PARE´, 1975). Die Sekretion sinkt dabei mit dem Einsetzen der Belastung gegenüber den Werten vor der Belastung und steigt nach Beendigung der Streßphase wieder etwas an. Erhöhung unter Belastung und Absinken der Sekretion unter Ruhebedingungen fand derselbe Autor (PARE´, 1972) bei einem 1 Stunden Streß/ 1 Stunden Ruhe-Zyklus, was den BRADY'schen Annahmen genau entgegenläuft.

Anhand dieser kurzen Auswahl wichtiger Veröffentlichungen zum Thema emotionale Belastung - Ulzeration - Magensekretion läßt sich als erstes Ergebnis feststellen, daß die Aussagen uneinheitlich, ja z.T. widersprüchlich sind.

1.3 Zeitliche Aspekte des Sekretionsverlaufes

MASON et al. (1961) kommen am Ende einer groß angelegten Versuchsreihe mit Affen zu der Feststellung, daß man streßbedingte physiologische Veränderungen erst vollständig wird verstehen können, wenn man die zeitlichen Zusammenhänge mehr berücksichtigt als man dies bisher tat.

So formulierte HÖLZL (1973) eine Ulzerationshypothese für die BRADY'schen Versuche, die das Auftreten von Magengeschwüren bei nur 6 Stunden Streß / 6 Stunden Ruhe-Anregung als "Resonanzphänomen" erklärt. Danach liege der Sekretion oder einem der zwischen emotionaler Belastung und Sekretion geschalteten physiologischen Prozesse eine Eigenrhythmik zugrunde, die von einem bestimmten Streß/Ruhe-Zyklus resonant angeregt werde. Die dabei auftretenden Sekretionsgipfel wirkten ulzerogen.

Zeitlichen Aspekten der Magensekretion begegnen wir ferner bei den verschieden frequenten Streß/Ruhe-Zyklen und ihren physiologischen Auswirkungen sowie bei der unterschiedlichen Sekretionsreaktion in Lang- und Kurzzeitversuchen.

Entscheidend für die psychophysiologischen Auswirkungen waren in allen Fällen nicht nur die Stärke, sondern auch die Zeitstruktur der Belastung. Rücken zeitliche Aspekte in den Mittelpunkt des Interesses, so lassen sich aus den bisherigen Ergebnissen eine Reihe von Fragen formulieren:

- Mit welcher zeitlichen Verzögerung reagiert die Sekretion auf Belastung?

- In welcher Richtung - Hemmung oder Aktivierung - erfolgt die Sekretionsreaktion?

- Habituiert die Sekretionsreaktion bei länger andauernder Belastung oder Wiederholung?

- Wie entwickelt sich die Sekretion nach Beendigung einer Streßphase in der anschließenden Ruhebedingung?

- Unterliegt die Sekretion einer tageszeitlichen Rhythmik? Dazu gibt es bisher keinerlei Untersuchungen, obwohl man weiß, daß bei Immobilisierungsversuchen die Ulzerationshäufigkeit von tageszeitlichen Stressorwirkungen abhängig ist (DUBRASQUET et al., 1971).

- Gibt es Interaktionen von möglichen tageszeitlichen Sekretionsrhythmen und verschieden frequenter Streß/Ruhe- Anregung?

1.4 Methodische Voraussetzungen - QSA-Techniken

Der kurze Überblick möglicher zeitlicher Aspekte zeigt, daß die herkömmlichen Untersuchungsmethoden der Fragestellung nicht mehr genügen. Mit diskontinuierlicher Datenerhebung und relativ einfacher Auswertung erlauben bisherige Versuchsansätze keine Bestimmung der Auswirkungen der Zeitstruktur der Belastung auf den Verlauf der Magensekretion. Stehen aber nun diese zeitlichen Zusammenhänge im Mittelpunkt der Fragestellung, so muß man auf Untersuchungsmethoden zurückgreifen, die in den technischen Wissenschaften, aber auch bereits im Bereich der Sinnesphysiologie seit geraumer Zeit Anwendung finden. Diese recht vielfältige Sammlung an Untersuchungsmethoden werden als quantitative systemanalytische Techniken (QSA) bezeichnet. Da QSA-Methoden nicht zu den gängigen verhaltensbiologischen Untersuchungsmethoden zählen, sei an dieser Stelle ein kurzer Exkurs erlaubt.

QSA-Methoden werden seit ungefähr 1965 von McFARLAND und Mitarbeitern in Oxford bei der Analyse relativ komplexer Verhaltensweisen von Vögeln und Ratten verwendet (McFARLAND, 1971). Die Anwendungsmöglichkeiten dieser neuen Analyseverfahren zur Untersuchung von Vermeidungslernen beschrieb erstmals HÖLZL (1973). Daraus seien einige Begriffe kurz wiedergegeben, da aus den dieser Arbeit zugrundeliegenden Gedanken die nachfolgenden Versuche hervorgangen sind:

Quantitative Systemanalyse (QSA) bezeichnet eine Reihe recht heterogener Analysetechniken, denen im wesentlichen zwei Merkmale gemeinsam sind:

- die quantitative Beschreibung von Variablenbeziehungen durch Funktionsgleichungen,

- die Einbeziehung dynamischer Relationen zwischen den beteiligten Größen.

Der Unterschied zwischen statischen und dynamischen Beziehungen soll anhand der nachfolgenden Abbildung 2 erläutert werden.

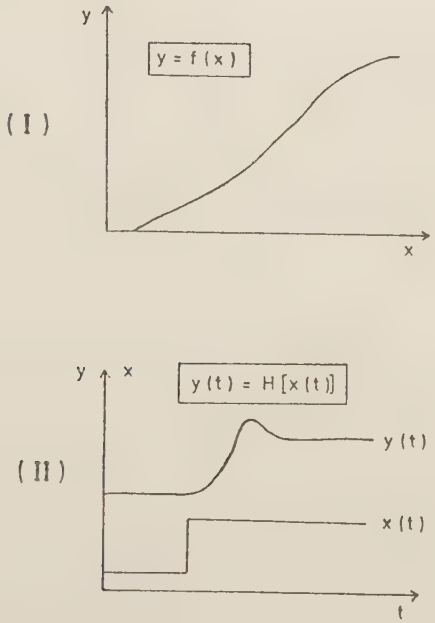


Abb. 2: Statische (I) und dynamische (II) Variablenbeziehungen

Als statischer Ansatz kann die Beziehung (I) gesehen werden. Um in einem fiktiven Beispiel die Sekretion (y) in Abhängigkeit von der Schockstärke (x) zu bestimmen, wird man das Versuchstier mit mehreren verschiedenen Schockstärken reizen und in Abhängigkeit davon die Sekretionsreaktion messen und den verschiedenen Schockstärken in einem Diagramm die zugehörigen Sekretionswerte zuordnen. Die Beziehung zwischen den beiden Variablen kann als Funktion $y = f(x)$ dargestellt werden, wobei der Output (y) eine Funktion des Inputs (x) ist.

In einem dynamischen Ansatz (Beziehung II) verändern sich Input (x) und als Folge davon auch der Output (y) im Laufe der Zeit. Die beiden Größen werden deshalb als Zeitfunktionen $x(t)$ und $y(t)$ aufgetragen. Die Beziehung zwischen Input und Output wird durch die Gleichung $y(t) = H(x(t))$ beschrieben, wobei H ein allgemeiner Operator - die Übertragungsfunktion - ist, der die Funktion $x(t)$ auf die Funktion $y(t)$ abbildet.

Die Grundtechnik der QSA-Methoden besteht nun darin, ein System mit Eingangsreizen definierter zeitlicher Verlaufsform anzuregen und gleichzeitig die zeitliche Struktur der Systemantwort zu bestimmen. Ermittelt man sodann aus der Beziehung (II) die Übertragungsfunktion, so hat man die Übertragungscharakteristik und damit das System innerhalb der vorher festgelegten Randbedingungen vollständig beschrieben. Es können also Systemantworten auf beliebige Reizformen vorhergesagt werden.

Je nach der verwendeten Eingangsfunktion unterscheidet man bei den QSA-Methoden Übergangsfunktions-, Frequenz- und stochastische Analyse.

Übergangsfunktionsanalyse (ÜFA)

Hier werden sehr einfache Signale wie Einheitsimpulse, Einheitssprünge oder Rampen als Eingangssignal verwendet. Obwohl die Übertragungsfunktion leicht zu berechnen ist, haben die ÜFA den Nachteil, daß sie in biologischen Systemen zu Störungen und Instabilitäten führen. Außerdem erfordern sie hohe Meßgenauigkeit, um den Signal-Rausch-Abstand hoch zu halten.

Frequenzanalyse (FA)

Bei der FA wird das System mit periodischen Eingangsreizen, wie z.B. Sinusschwingungen, angeregt. Durch Verwendung mehrerer verschiedener Anregungsfrequenzen läßt sich die Übertragungsfunktion in Form von sog. Bode-Diagrammen beschreiben. Die Vorteile der FA liegen in der Verwendbarkeit kleinerer und damit das biologische System weniger störenden Signale sowie einer geringeren Meßgenauigkeit. Nachteilig wirkt sich die große Anzahl von Versuchswiederholungen aus, außerdem kann nicht jeder Reiz in Form von Schwingungen dargeboten werden.

Stochastische Analyse (St.A.)

Die Grundidee der St.A. besteht darin, das ganze für die FA notwendige Spektrum an Anregungsfrequenzen in einem "Arbeitsgang" als "weißes Rauschen" am Systemeingang darzubieten. Die Übertragungsfunktion ist dabei relativ einfach zu berechnen. Den Ausgangspunkt für die Berechnung von Übertragungsfunktionen im Bereich der St.A. bildet eine Gleichung, die oft als Wiener-Lee-Relation bezeichnet wird (McFARLAND, 1971, S. 158) und die nachfolgende Form hat [1] :

---

1) Sämtliche mathematischen Formeln wurden an die von BENDAT & PIERSOL (1971) verwendete Schreibweise angeglichen. Die deutsche Übersetzung der englischen Bezeichnungen folgt der von ISERMANN (1971) benutzen Nomenklatur.

$$R_{xy}(r) = \int_{-\infty}^{+\infty} h(t)\, R_x(r-t)\, dt$$

KKF ÜF AKF

$R_{xy}(r)$ = Kreuzkorrelationsfunktion (KKF, cross correlation function) der Eingangs- und Ausgangsfunktionen x(t) und y(t).

h(t) = Übertragungs- oder Gewichtsfunktion (ÜF, impulse function) des Übertragungssystems

$R_x(r-t)$ = Autokorrelationsfunktion (AKF, auto-correlation function) der Eingangsfunktion x(t).

Verwendet man nun weißes Rauschen als Eingangsfunktion x(t), so nimmt die Autokorrelationsfunktion dieses Eingangssignals die Form eines Dirac-Stoßes an, wodurch die Übertragungsfunktion h(t) unmittelbar aus der Kreuzkorrelation $R_{xy}(r)$ bestimmt werden kann.

1.5 Die PRBS-(pseudo-random-binary-sequence) Funktion

Da weißes Rauschen als Eingangssignal nur sehr schwer zu realisieren ist, behilft man sich mit einer anderen Eingangsfunktion, der sog. pseudo-random-binary-sequence (PRBS), die ähnliche Eigenschaften bei der Auswertung zeigt wie weißes Rauschen. Die Autokorrelation dieser PRBS-Funktion approximiert nämlich die des weißen Rauschens (vgl. McFARLAND, 1971, Fig. 6, 14), was die Berechnung der Übertragungsfunktion ebenso leicht macht. Der wesentliche Unterschied der

Rest haben wiederum die Hälfte die Länge $2 \cdot \lambda$ usw.. Die Gesamtdauer N einer PRBS errechnet sich für die Anzahl n an Intervallen zu $N = \lambda \cdot 2^n - 1$. Die Digitalisierungsrate, bei der jeweils die Meßwerte erhoben werden, sollte mindestens $\frac{\lambda}{4}$ betragen, d.h. 4 Meßpunkte pro Einheitszeitintervall.
Die Anwendbarkeit der PRBS macht folgende Voraussetzungen notwendig (KORN, 1966):

- Stationarität des zu untersuchenden Systems. Im Falle einer Sekretionsrhythmik wäre das System zwar nicht stationär, aber aufgrund der Vorhersagbarkeit als quasistationär behandelbar. In einem Vorversuch muß deshalb die Stationarität des Sekretionssystems abgeklärt werden.

- Die Gesamtdauer N muß die größten zeitlichen Verzögerungen des Systems weit überschreiten.

- λ muß klein sein im Verhältnis zu den Zeitkonstanten und Oszillationsperioden des Systems.

1.6 Zusammenfassung

Überblickt man die im Laufe mehrerer Jahre von den verschiedensten Autoren zusammengetragenen Ergebnisse über die Auswirkungen emotionaler Belastung auf die Magensekretion, so erscheint das Bild verwirrend und widersprüchlich. Eine Hauptursache dürfte darin liegen, daß die Komplexität der Zusammenhänge mit den bisherigen Versuchsansätzen nur ungenügend erfaßt werden konnte. Dies gilt vor allem für die Bedeutung der Zeitstruktur der Belastung auf den zeitlichen Verlauf der Magensekretion. In einem Versuch soll deshalb geklärt werden, ob durch die Verwendung einer QSA-Methode, nämlich der PRBS-Technik, Ergebnisse zur streßbedingten Sekretionsreaktion unter besonderer Berücksichtigung zeitlicher Zusammenhänge zu erwarten sind.

2. METHODEN

2.1 Versuchstiere

Für die Versuche werden männliche Long-Evans-Ratten aus der hauseigenen Zucht des MPI verwendet. Man bevorzugt im allgemeinen männliche Tiere, da bei ihnen die Beeinflussung der Magensekretion und der Ulceration durch den Östrus-Zyklus entfällt.
Den zeitlichen Verlauf von Aufzucht und Versuchssitzungen der Tiere zeigt die Abbildung 4.

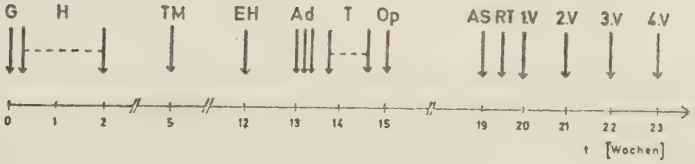


Abb. 4: Aufzucht und zeitlicher Ablauf der Versuche.
G = Geburt, H = Handling (2.-14. Tag),
TM = Trennung von der Mutter, EH = Einzelhaltung,
T = Training (5 Sitzungen), Op = Fisteloperation,
AS = Adaptationssekretion, RT = Retraining,
1.V - 4. V. = Vermeidungs- bzw. Kontrollversuche Nr.1-4

Nach der Geburt werden die Tiere einem speziellen Training, dem sogenannten "handling" unterzogen. Dies führt neben erhöhten Vermeidungsraten in späteren Versuchen (LEVINE, 1956,

LEVINE et al., 1966). Vom zweiten bis zum zehnten Tag nach der Geburt werden die jungen Ratten täglich kurzzeitig von der Mutter getrennt und drei Minuten lang einzeln in kleine Plastikabteile (10 x 10 cm) gesetzt. Diese Trennung von der Mutter vermindert die spätere Ulzerationsanfälligkeit in Konfliktsituationen (ADER, BEELS & TATUM, 1960 b).
Im Alter von fünf Wochen erfolgt die Trennung von der Mutter und den weiblichen Geschwistern. Die bei zu früher Trennung auftretende erhöhte Ulzerationsanfälligkeit wird damit ausgeschaltet (ADER, 1962, ADER, TATUM & BEELS, 1960 a).
Die männlichen Tiere werden nun in Gruppen zu vier Tieren in durchsichtigen Plastikkäfigen (26 x 41 x 15 cm) gehalten. 8 Tage vor Beginn des Vermeidungstrainings werden die Tiere in durchsichtige Einzelkäfige (20 x 26 x 14 cm) umgesetzt, wo sie während der gesamten Versuchsdauer verbleiben. Zu diesem Zeitpunkt sind die Ratten mindestens 3 Monate alt und weisen ein Gewicht von etwa 290 g auf.

Nach der Zuordnung zu einer der beiden Versuchsgruppen und dem darauffolgenden Training werden die Tiere im Alter von 15 Wochen einer Fisteloperation unterzogen. Vier Wochen später beginnt dann die eigentliche Versuchszeit, die pro Woche eine Versuchssitzung vorsieht.

Futter (Altromin Standarddiät, Ratten - Mäuse) und Wasser sind stets ad libitum vorhanden. Die Haltung der Tiere erfolgt im akklimatisierten Tierstall unter einem konstanten Tag-Nacht-Rhythmus (8 - 20 Uhr = Tag, 20 - 8 Uhr = Nacht).

2.2 Apparatur

Die Abbildung 5 zeigt in einer schematischen Übersicht die einzelnen verwendeten Geräte (geschlossene Kästen) und die Informationswege (Pfeile) zwischen diesen Geräten.

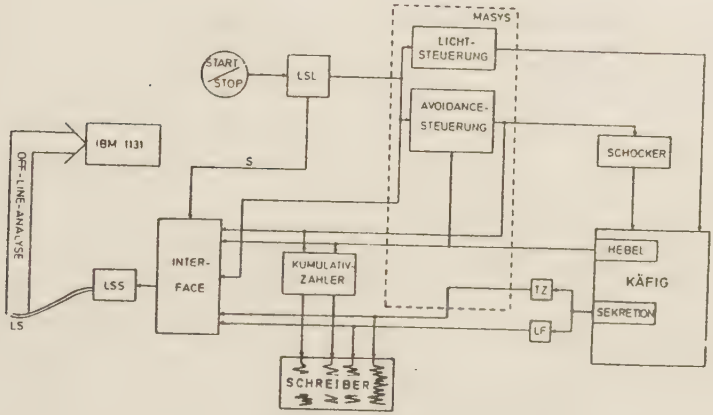


Abb. 5 : Überblick über die verwendeten Geräte (geschlossene Kästen) und die Informationswege (Pfeile) zwischen den Geräten. (Erklärung der Symbole vgl. Text)

Die je nach Versuchsart verschiedenen vollautomatisierten Versuchsabläufe sind auf Lochstreifen programmiert. Über einen Lochstreifenleser (LSL) werden die Versuche gestartet (Start/Stop) und beendet.

Die Umsetzung der Lochstreifeninformation, die Erzeugung

der speziellen Licht- und Vermeidungsbedingungen sowie eine Reihe von weiteren Steuerungs- und Umwandlungsaufgaben (Pfeile durch den MASYS-Kasten) werden mit Hilfe einer Logik, dem sogenannten Marburger System (MASYS, gestrichelter Kasten) realisiert (genaue Beschreibung: KALVERAM, 1969). So wird unter Vermeidungsbedingungen ein programmierbarer Konstantstromschocker (Fa. Lee-High-Valley) angesteuert, der dem Versuchstier einen definierten Stromreiz appliziert. Die Tiere befinden sich während der Versuche in einem schallisolierten, belüfteten Käfig (Fa. Lee-High-Valley), wo sie am Schwanz in einem Innenkäfig mit Leukoplast an einem Metallkubus befestigt sind. (Vgl. Abbildung 6). Dieser Metallkubus wird seinerseits an die hintere Abdeckplatte geschraubt, so daß der Schwanz der Versuchstiere immobilisiert ist.

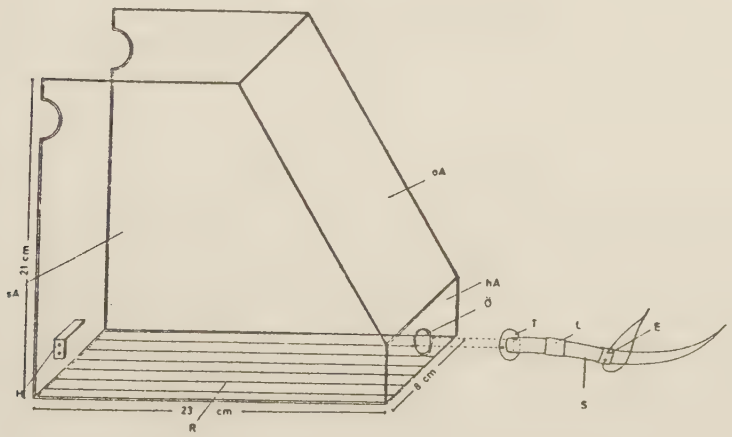


Abb. 6: Versuchskäfig und Schwanzbefestigung der Versuchstiere.
Zeichenerklärung:
S = Schwanz der Versuchstiere, L= Leukoplastbef.,
T = Metallkubus, E = Schockelektroden,
R = Gitterrost, H = Hebel
sA, hA, oA = Abdeckplatten aus Plexiglas
Ö = Öffnung zum Durchführen des Schwanzes

Auf der linken Seite des Innenkäfigs ist ein Hebel angebracht, die Schockelektroden (runde Stahlelektrode, Ø 5 mm, Eigenkonstruktion) werden am Schwanz des Tieres befestigt.

Das Volumen des abfließenden Magensekretes wird von einem Tropfenzähler (TZ, Eigenkonstruktion), die Leitfähigkeit von einem Leitfähigkeitsmeßgerät (LF, LF 610 E, Fa. WTW, Weilheim) bestimmt. Diese beiden Werte sowie die kumulierten Schocks und Hebeldrucke (Kumulativzähler, Fa. Massay-Dickinson) zeichnet ein Vierkanalschreiber (Watanabe Multicorder L, Laufgeschwindigkeit 160 mm/Std.) kontinuierlich auf.

Die folgende Abbildung 7 zeigt einen Ausschnitt der Aufzeichnungen des Schreibers. Aus dem Zurücksetzen der Schock- und Hebeldruckzähler sowie dem weiteren Verlauf der beiden Variablen ist ein Wechsel von Streß nach Ruhe erkennbar.

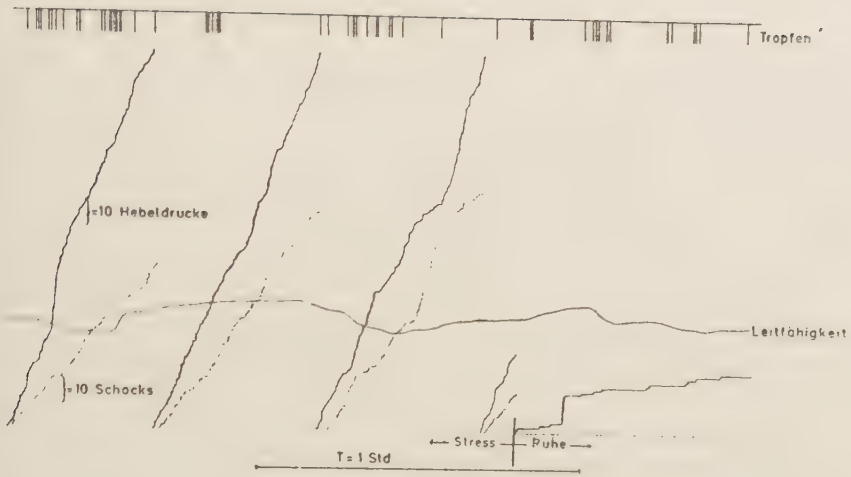


Abb. 7: Ausschnitt der Aufzeichnungen des Vierkanalschreibers.

Die gleichen Werte sowie die jeweilige Versuchsphase (Adaption, Streß oder Ruhe) werden über ein Interface (MPI-Eigenbau) von einem Lochstreifenstanzer (LSS, Fa. Facit) auf Lochstreifen übertragen. Das Abstanzen der Daten erfolgt in regelmäßigen Zeitabständen durch einen Stanztrigger (S). Die off-line-Analyse der abgestanzten Werte wird nach einer Korrektur, die die Papieraufzeichnung erlaubt, im Rechenzentrum des MPI an einer IBM 1130 und einer PDP 20 durchgeführt.

2.3 Unabhängige Variable

2.3.1 Vermeidung

Entsprechend der von SELYE (1950) vorgeschlagenen Begriffsbestimmung, wonach Streß den Zustand eines Organismus bezeichnet, der durch eine Reihe von unspezifischen Reaktionen auf äußere Reize gekennzeichnet ist und als Stressoren diejenigen unspezifischen Reize bezeichnet, die in einem Organismus Streßreaktionen hervorrufen, wird in unserem Versuch der psychische Stressor durch eine Sidman-Vermeidungsanordnung verwirklicht. Diese Vermeidungsanordnung im Wechsel mit Ruhe stellt unsere unabhängige Variable dar.

Nach SIDMAN (1966), von dem diese spezielle Form der Vermeidung ihren Namen hat (Sidman avoidance = free operant avoidance), ist allen Vermeidungsanordnungen eines gemeinsam: Zunächst wird den Tieren, da sie die Vermeidungsreaktion noch nicht beherrschen und den Strafreizen voll ausgesetzt sind, in einem Pavlov'schen Konditionierungsprozeß Angst vermittelt. In einem zweiten Schritt werden Vermeidungsreaktionen verstärkt, die diesen konditionierten Angstzustand beenden oder verringern. Diese Auffassung beschreibt Vermeidungslernen als zweiphasigen Prozeß (MOWRER, 1950).

Verwirklicht wird diese Vermeidungsanordnung durch zwei Zeitgeber, von denen immer nur einer arbeitet und die jeweils nach Ablauf ihrer programmierten Zeitintervalle dem Versuchstier einen Schock verabreichen. Zeigt das Versuchstier keine Vermeidungsreaktion, so arbeitet der erste Zeitgeber, das Tier erhält in regelmäßigen Abständen, dem sog. Schock-Schock-Intervall (S-S-I), einen Elektroschock. Erbringt das Versuchstier die Vermeidungsreaktion, z.B. einen Hebeldruck, so startet diese Reaktion den zweiten Zeitgeber,

der nach Ablauf seines Intervalles, des Response-Schock-Intervalles (R-S-I), ebenfalls einen Schock emittiert. Dieser Schock würde nun den ersten Zeitgeber mit dem S-S-I wieder in Gang setzen. Erfolgt jedoch vor Ablauf des R-S-I eine erneute Vermeidungsreaktion, so wird der zweite Zeitgeber mit dem R-S-I auf Beginn zurückgesetzt. Jeder Schock startet also das S-S-I, jede Vermeidungsreaktion das R-S-I aufs neue. Bei entsprechender Vermeidungsrate kann das Versuchstier die Verabreichung von Schocks völlig vermeiden.

Die Vermeidungsreaktion wird natürlich nur dann verstärkt, wenn das R-S-I deutlich größer als das S-S-I ist. Läßt man nun noch die beiden Intervalle in ihrer Dauer zufällig variieren, so erreicht man gegenüber einer konstanten Dauer stabilere Reaktionsraten und verhindert die Ausbildung zeitlicher Diskrimination. Die Tiere drücken den Hebel häufiger und warten nicht bis kurz vor Ablauf des R-S-I mit der nächsten Reaktion. In unserer Versuchsanordnung wählten wir folgende zufällig variierenden Zeitintervalle:

S-S-I: 3,5 und 7 sec. $\bar{m}$: 5 sec.

R-S-I: 15, 20 und 25 sec. $\bar{m}$: 20 sec.

Neben den beiden Zeitgeberintervallen bestimmen zwei weitere Parameter die Belastungsintensität eines Vermeidungsprogrammes, die Schockdauer und die Schockstärke. Die Schockdauer orientiert sich mit 0,2 sec. an vergleichbaren Arbeiten (RIESS & FARRAR, 1972). Bei der Schockstärke fällt die Orientierung schwerer, da die Schockintensität nicht nur von der Stromstärke, sondern auch von der Auflagefläche der Elektroden abhängt. Da aber die Elektroden in den seltensten Fällen beschrieben werden, bestimmen wir die Stromstärke anhand der Schmerzreaktionen der Tiere. Der dabei ermittelte Wert von 0,5 mA Stromstärke löst bei

den Tieren schwache Schmerzreaktionen aus und liegt im Vergleich zu anderen Arbeiten an der unteren Grenze der verwendeten Schockstärken.

Bei Ratten, wo die Vermeidung der Schocks nie vollständig gelingt, setzt sich die Gesamtintensität der Belastung also immer aus zwei Komponenten zusammen, der Schockwirkung und der Vermeidungssituation.

2.3.2 Zeitstruktur der Belastung

Die Zeitstruktur der Belastung, der Wechsel von Vermeidung und Ruhe, wird in unserer Versuchsanordnung durch eine PRBS-Funktion vorgegeben. Die beiden Zustände der PRBS, "on" und "off", sind entlang eines hypothetischen Kontinuums der Anregung der Versuchstiere durch Streß und Ruhe gekennzeichnet (Abb. 8).

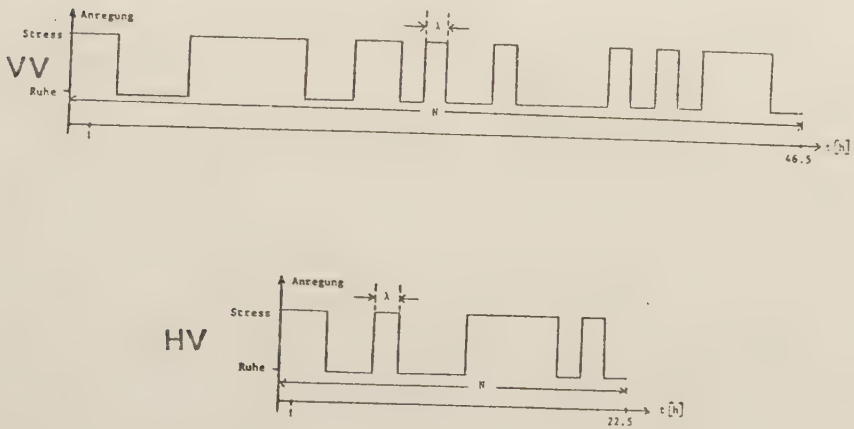


Abb. 8: PRBS Parameter für Vor- (VV) und Hauptversuche (HV)
Einheitsintervall : λ · 1,5 Std.
Anzahl der Intervalle : n = 5 bzw. 4
Gesamtdauer : N = 46,5 bzw. 22,5 Std.

Die Wahl der PRBS Parameter muß neben der inhaltlichen Fragestellung auch versuchsökonomische Erfordernisse berücksichtigen. Es sollten also die interessanten Streß/Ruhe-Zyklen vertreten sein, aber gleichzeitig die Versuchsdauer in für die Tiere physiologisch sinnvollen Dimensionen liegen. Die Erfahrungen der Vorversuche (vgl. Pkt. 3.1.1) haben uns bewogen, in den Hauptversuchen die Anzahl n der Intervalle von fünf auf vier zu beschränken, wodurch sich die Versuchsdauer N auf die Hälfte der Zeit reduziert.

2.4 Abhängige Variablen

2.4.1 Sekretion - Sekretionsvolumen, Leitfähigkeit, Totalsekretion

Ein wesentlicher Grund für das nicht allzu umfangreiche Wissen über die Auswirkungen psychischer Belastung auf die Magensekretion liegt in den Schwierigkeiten bei der Erfassung relevanter Sekretionsparameter. Bei Ratten verwendet man im wesentlichen zwei Erfassungsmethoden, die Pylorusligatur und die Fistelung, die jedoch in Vergleichsuntersuchungen recht unterschiedliche Werte liefern (BRODIE, 1962). Die Magensekretion selbst wird üblicherweise beschrieben durch die Parameter Sekretionsvolumen (Einheit: ml), den pH-Wert und die durch Titration bestimmte Totalsekretion oder freie Sekretion (Einheit: mVal/l). Wegen der unterschiedlichen Meßintervalle und des schwankenden Körpergewichtes der Versuchstiere werden Sekretionsvolumen und Totalsekretion in der Regel auf das Körpergewicht und die Zeit bezogen. Da Magensaft in relativ geringen Mengen anfällt - ca. 1 ml/h bei einem 300 g schweren Tier - sammelt man das Sekret über längere Zeit hinweg. Der Vorteil der

leichteren und genaueren Bestimmbarkeit hat jedoch den Verlust genauer Kenntnis des zeitlichen Verlaufes zur Folge. Da in unserem Versuchsansatz die möglichst kontinuierliche Erhebung der Parameter Voraussetzung ist, konnten wir in unserem Anwendungsfall auf herkömmliche Erhebungsmethoden der Magensekretion nicht zurückgreifen. Läßt sich das Volumen noch relativ einfach aus der Anzahl der aus der Fistel tretenden Tropfen bestimmen, versagen alle Mikro-pH-Meter bei dem Versuch, aus so geringen Volumina den pH-Wert zu bestimmen. So bleibt nur die Möglichkeit, anstatt der H^+-Ionenkonzentration die Leitfähigkeit zu messen. Aus der Zusammensetzung des Magensekretes wird jedoch deutlich, daß die Leitfähigkeit nicht nur die H^+-Ionenkonzentration wiederspiegelt.

Anorganische Substanzen:

Phosphat	:	6.4 mval/l
Kalium	:	11.6 "
Natrium	:	49 "
Calcium	:	3.6 "
Magnesium	:	1.5 "

(Documenta Geigy, 1975)

Die Bestimmung der Totalsekretion aus Sekretionsvolumen und Leitfähigkeit setzt voraus, daß die Leitfähigkeit ein Maß für die Wasserstoffionenkonzentration des Magensekretes ist. Diese aus Vorversuchen gemachte Annahme läßt sich an der weitaus größeren Stichprobe des Hauptversuches überprüfen. Aus den in größeren Zeitabschnitten gesammelten Sekretproben werden jeweils die Leitfähigkeit und durch Titration die Wasserstoffionenkonzentration bestimmt (Abb. 9).

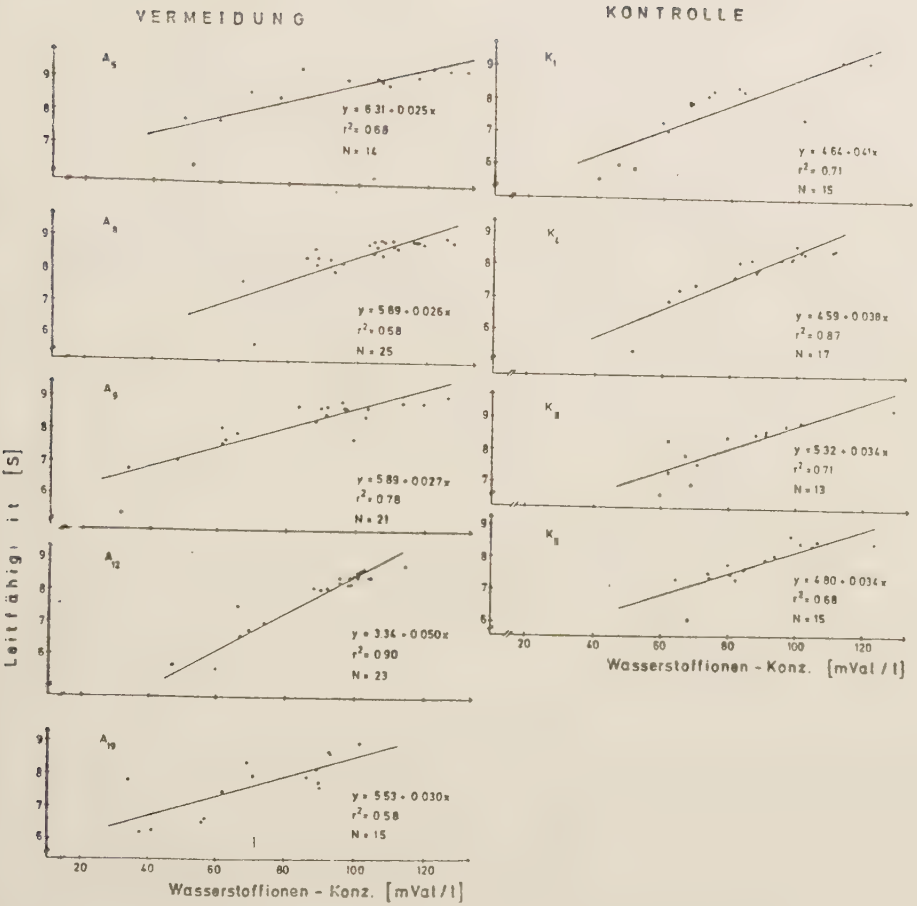


Abb. 9: Regression von Leitfähigkeit und Wasserstoffionenkonzentration der einzelnen Tiere der Kontroll- und Vermeidungsgruppe

Aus den Wertepaaren der 1. und 2. Versuchssitzung eines jeden Tieres werden dann Regressionen über Leitfähigkeit und Wasserstofflonenkonzentration gerechnet. Die Korrelationskoeffizienten der Regressionen erreichen dabei Werte zwischen $r^2 = 0.58$ und $r^2 = 0.90$ für die einzelnen Tiere. Ermittelt man von sämtlichen Wertpaaren der 1. und 2. Versuchssitzung aller Tiere eine Regression (Abbildung 10), so ergibt sich auf einer Stichprobenbasis von N = 153 ein signifikanter ($p < 0.001$) Korrelationskoeffizient von $r^2 = 0.69$.

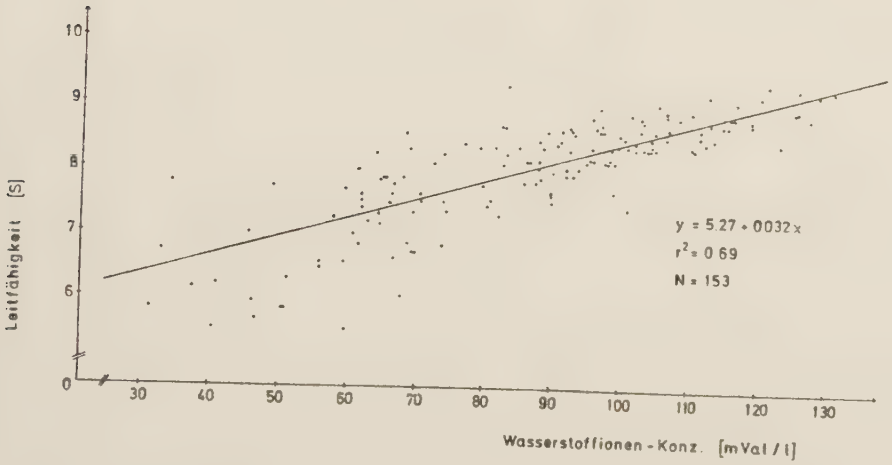


Abb. 10: Regression von Leitfähigkeit und Wasserstofflonenkonzentration aller Versuchstiere

Diese überaus hohe Korrelation gestattet es, die Wasserstoffionenkonzentration durch die meßtechnisch weit einfacher zu realisierende Leitfähigkeitsmessung zu realisieren.

Des weiteren liegt der Ermittlung des Sekretionsvolumens aus der Tropfenzahl die Annahme eines konstanten Tropfenvolumens zugrunde. Bei der Überprüfung dieser Annahme zeigt sich, daß die Tropfenvolumina innerhalb der Vermeidungs- und Kontrollgruppe recht einheitlich sind, sich aber zwischen den Gruppen sehr signifikant ($p < 0.01$) unterscheiden. Dies hat natürlich eine Korrektur der Sekretionsdaten vor der Auswertung zur Folge. Die daraufhin zur Klärung dieses unerwarteten Ergebnisses nach Kontroll- und Vermeidungsgruppen getrennt durchgeführten Regressionen zwischen Tropfenvolumen und Totalsekretion, Tropfenvolumen und Leitfähigkeit, Tropfenvolumen und pH erbrachten in allen Fällen Regressionskoeffizienten von annähernd $r^2 = 0.00$, d.h. keine Zusammenhänge zwischen diesen Größen.
Eine Erklärung für diesen überraschenden Befund könnte sein, daß sich die Zusammensetzung des Magenschleimes unter Belastung verändert und dünnflüssiger wird, denn hätte sich nur das Verhältnis von Schleim- zu Wasserstofflonensekretion verändert, so müßte eine der durchgeführten Regressionen eine signifikante Korrelation ergeben.

Aus der kontinuierlichen Aufzeichnung der Tropfenanzahl und der Leitfähigkeit lassen sich somit das Sekretionsvolumen und die Totalsekretion als Produkt von Tropfenanzahl und Leitfähigkeit in artifizieller Einheit als Sekretionsparameter erfassen. Zur Kontrolle des konstanten Tropfenvolumens und zur Berechnung einer Regression zwischen Leitfähigkeit und H^+-Ionenkonzentration wird das Sekret zusätzlich auf herkömmliche Art in 1.5-stündigen Stichproben gesammelt und analysiert (Abb. 11).

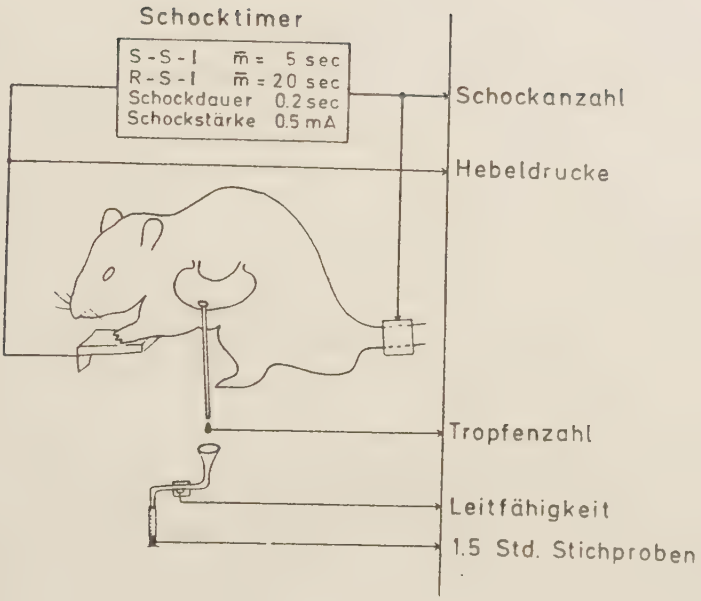


Abb. 11: Erhebung der abhängigen Variablen

2.4.2 Hebeldruckrate, Schocks

Ebenfalls kontinuierlich erfaßt werden die Vermeidungsreaktionen, die Hebeldrucke. Um einen Hebeldruck auszulösen, muß vom Versuchstier ein Mindestandruck von 25 p erbracht werden. Längeres Verweilen auf dem Hebel wird nicht als Vermeidungsreaktion gewertet. Entsprechend der Vermeidungs-

rate und der beiden Intervalle erteilt der Schocktimer jeweils 0.2 sec. dauernde Schocks der Stärke 0.5 mA (RIESS, 1972) (vgl. Abb. 10). Die Erfassung der abhängigen Variablen Tropfenzahl, Leitfähigkeit, Hebeldrucke und Schockanzahl erfolgt digital im Abstand von 11.25 min mittels Lochstreifenstanzer. Vor der Weiterverarbeitung der Daten werden diese anhand einer parallel mitlaufenden Schreiberaufzeichnung korrigiert.

2.5 Prozedur

2.5.1 Vermeidungstraining - Retraining

Im Alter von drei Monaten werden die Tiere, die bis dahin ein Gewicht von 210 g erreicht haben, der Kontroll- und Vermeidungsgruppe zugeordnet. Die beiden Gruppen unterscheiden sich im gesamten weiteren Verlauf nur dadurch, daß die Vermeidungstiere während der Streßphasen einer Sidmann-Vermeidungsanordnung unterworfen sind. In vorangehenden Sitzungen wird das Vermeidungsverhalten wie folgt aufgebaut:
Das Training beginnt mit drei einstündigen Adaptationssitzungen, in denen sich die Tiere an die Schwanzbefestigung, die Befestigungsprozedur und den Versuchskäfig gewöhnen. Danach soll im Verlauf von fünf zweistündigen Sitzungen die Vermeidungsreaktion Hebeldruck erlernt und stabilisiert sowie die Unterscheidung von Streß- und Ruhephasen ausgebildet werden. Demzufolge weisen die fünf Trainingssitzungen die Streß- und Ruhephasen in unterschiedlicher zeitlicher Verteilung auf (Abb. 12), wobei ein rotes Licht für Streß und ein grünes für Ruhe die Unterscheidung der beiden Phasen ausprägen hilft.

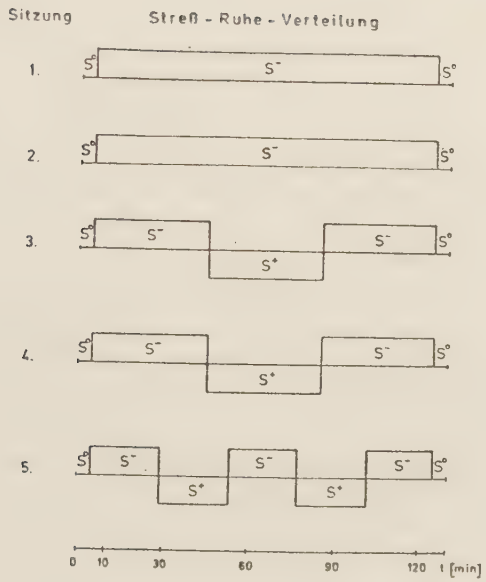


Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der fünf 130-minütigen Trainingssitzungen

Zeichenerklärung: S^{o} = Adaptation
S^{-} = Vermeidung, rotes Licht
S^{+} = Ruhe, grünes Licht

Das Performanzkriterium für erfolgreiches Vermeidungsverhalten liegt bei 75 %iger Vermeidung der programmierten Schocks. Die zur Erreichung dieses Kriteriums notwendige Hebeldruckrate ist natürlich abhängig von der Wahl der Intervalle des Schocktimer. Bei den von uns vorgegebenen In-

tervallen wäre das Kriterium bei 2 - 3 Hebeldrucken pro Minute erfüllt. Die Erfahrung hat gezeigt, daß die Ausfallquote, das sind Tiere, die unter 75 % Vermeidung liegen, ganz beträchtliche Dimensionen erreicht. Schwierigkeiten beim Erlernen des Hebeldrucks als Vermeidungsreaktion dokumentiert auch die Literatur, die eine Reihe von Maßnahmen zur Erhöhung der Reaktionsrate vorschlägt, wie das Belassen der Fäkalien im Käfig (REYNIERSE, 1974), Verkleinerung des Käfigs auf der dem Hebel gegenüberliegenden Seite und shaping. Keine wesentliche Steigerung der Reaktionsrate erbrachte das Bestrafen unerwünschter Reaktionen (FELDMAN & BREMNER, 1963) und die Verwendung von Fluchtplänen in vorangehenden Sitzungen. Tiere, die die Hebeldruckreaktion nicht zu Beginn der ersten Sitzung erlernten, wurden aus dem Versuch genommen, da die Erfahrung zeigt, daß sie die Reaktion auch in späteren Sitzungen nicht mehr erlernen. Keine Schwierigkeiten dagegen bereitet die Ausbildung der Diskrimination von Streß und Ruhe (Abb. 13).

Abb. 13: Hebeldruckraten eines aus dem Versuch genommenen, hilflosen Vermeidungstieres und eines erfolgreichen Vermeidungstieres mit ausgeprägter Streß/Ruhe-Diskrimination

Einen Tag vor der ersten Versuchssitzung findet ein einstündiges Retraining statt, das der Auffrischung der Vermeidungsreaktion dient. Trotz einer vier- bis fünfwöchigen Pause erreichen die Tiere das Performanzkriterium in dieser Sitzung ohne Schwierigkeiten wieder.

2.5.2 Fisteloperation

Unmittelbar nach Beendigung der Trainingssitzungen erfolgt das Setzen der Magenfistel. Hierbei stehen eine Reihe von Methoden zur Auswahl (Überblick in LAMBERT, 1965), von denen wir uns für die von LANE et al. (1957) vorgeschlagene Operationstechnik und die zugehörigen Fistelabmessungen entschieden haben (Abb. 14).

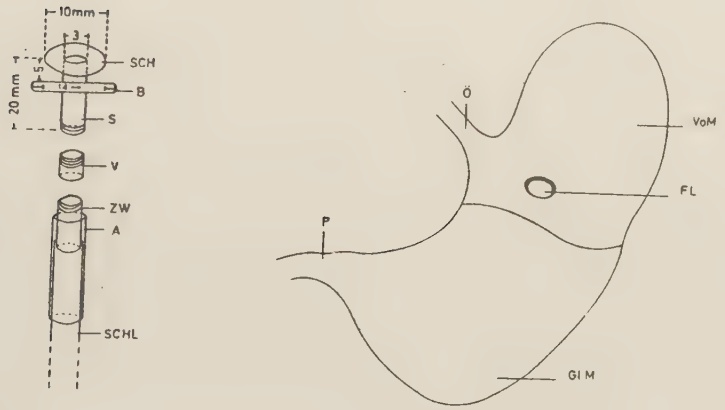


Abb. 14: Fistelabmessungen und Lage der Fistel im Magen

Zeichenerklärung:

Sch	= Scheibe			Schl	= PVC-Schlauch
B	= Bügel		rostfr.	Ö	= Ösophagus
S	= Schaft		Stahl	VoM	= Vormagen
V	= Schraubenverschluß			GlM	= Glandulär.Magen
ZW	= Zwischenstück			P	= Pylorus
A	= Aluminiumschutz			F	= Fistellage

Die Operation erfolgt unter einer Nembutalnarkose, die bei einer durch Erfahrung ermittelten Dosierung von 0.8 ml/kg Körpergewicht die Tiere für etwa 1,5 Stunden unter Vollnarkose hält. Ein kurzer longitudinaler Schnitt legt den Vormagen frei, in den die Fistel mit der Scheibe nach einem kleinen Schnitt eingeführt wird. Um einen dichten Abschluß zu gewährleisten, wird die Fistel seitlich vom Eröffnungsschnitt ausgeführt, indem das Bauchfell stumpf durchstoßen wird. Die Befestigung der Fistel erfolt durch Annähen der Bügel an das Bauchfell. Ein Schraubverschluß auf dem Schaft verhindert das Austreten des Magensaftes während der nachfolgenden vierwöchigen Erholungszeit, in der die Fistel so gut verwächst, daß sie, falls keine zu starken mechanischen Reizungen durch überlange Versuchszeiten auftreten, für mehrere Monate in den Tieren verweilen kann. Ständige Gewichtskontrolle und Überprüfung der Fistellage in der Regenerationszeit zeigen die ungestörte Magenfunktion und das ordnungsgemäße Verwachsen der Fistel an.

Einen Tag vor den Sekretionssitzungen wird aus den Käfigen das Futter entfernt und durch einen in den Käfig gestellten Rost verhindert, daß die Tiere andere feste Bestandteile zu sich nehmen. Unmittelbar vor dem Versuch erfolgt das Abschrauben des Verschlusses von der Fistel und das Auswaschen des Magens mit 0.9 %iger lauwarmer NaCl-Lösung bis zur völligen Reinigung des Magens. Über ein Zwischenstück, an dem ein durch ein Aluminiumstück geschützter PVC-Schlauch befestigt ist, kann nun das Magensekret abgeleitet werden.

2.5.3 Infusion

Da die Tiere während der Versuchssitzungen weder Nahrung noch Flüssigkeit erhalten, muß der Flüssigkeitsverlust, der durch das Ableiten des Sekretes entsteht, durch Infusion ersetzt werden. Die Dosierung hält sich an die von KOWALEWSKI (1973) vorgeschlagene Menge von 180 ml pro kg Körpergewicht und 24 Stunden. Bei dieser Dosierung hält sich der Verlust an Körpergewicht in Grenzen und die Basalsekretion bleibt auch über 48 Stunden hinweg konstant. Die Infusionen erfolgen in unserem Falle diskontinuierlich im Abstand von 1,5 Stunden intraperitoneal in einem Verhältnis von vier Teilen 0.9 %iger NaCl-Lösung und einem Teil einmolarer Glucoselösung.

2.6 Versuchsplan

Die Übersichtstabelle zeigt die im Hauptversuch mit den Kontroll- und Vermeidungstieren durchgeführten Adaptations- und Versuchssitzungen.

Kontrollgruppe						Vermeidungsgruppe				
		Kontrollsitzungen						Vermeidungssitzungen		
Tier	Adapt.	1.PRBS	2.	3.	4.	Tier	Adapt.	1.PRBS	2.	3.
K 1	x	x	x	x	x	A 5	x	X	x	
K 4	x	x	x	x		A 8	x	x	x	x
K 8	x	x	x			A 9	x	x	x	
K 9	x	x	x	x	x	A 12	x	x	x	
						A 19	x	x	x	
		$\sum = 13$							$\sum = 12$	

Die geringere Anzahl von Versuchssitzungen pro Tier in der Vermeidungsgruppe ergibt sich aus dem Verhalten der Tiere während der Sitzungen. Durch die ständigen Vermeidungsreaktionen, durch ungerichtete, schockbedingte Bewegungen und gelegentliches Zerren am Schlauch üben die implantierten Fisteln der Vermeidungstiere größere mechanische Reize auf den Magen aus als dies die Fisteln bei den meist schlafenden Kontrolltieren tun. Dadurch wird der Magenverschluß um die Fistel undicht, es entstehen Entzündungen und Blutungen, die mehr als drei 24-stündige Versuchssitzungen bei den Vermeidungstieren unmöglich machen.

2.7 Auswertung der Hauptversuche

Die Auswertung der Hauptversuche erfolgt zunächst auf der Ebene der Rohdaten, das sind die anhand der Papieraufzeichnungen und Stichprobenmessungen korrigierten Werte der Sekretion und der Hebeldrucke, die in Abhängigkeit von der Zeit als Output y(t) ermittelt werden (Abbildung 15).

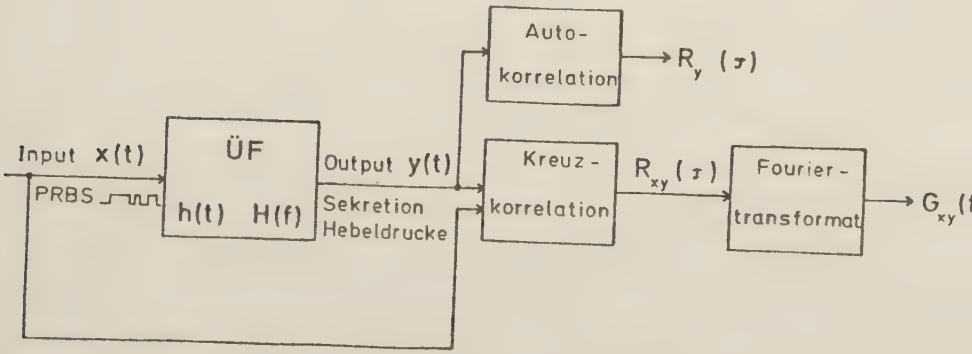
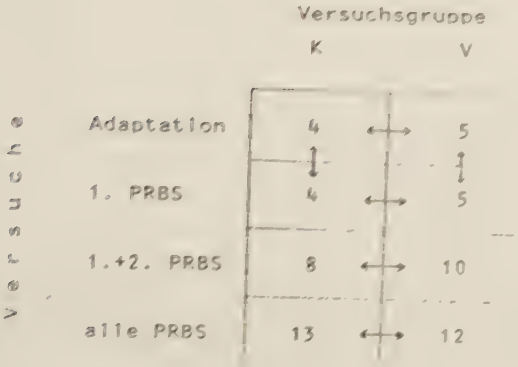


Abb. 15: Übersicht der verschiedenen Ebenen der Datenauswertung

Die Berechnung von Kreuzkorrelationen und Kreuzspektrumsdichten liefert die Übertragungsfunktionen (FF) des Systems, während die Autokorrelation mögliche rhythmische Anteile der Sekretion aufdecken soll.

2.7.1 Auswertung der Rohdaten

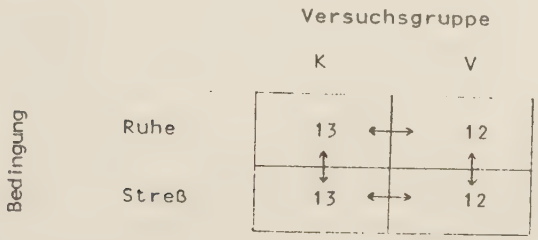
Die statistische Auswertung der Rohdaten für das Sekretionsvolumen, die Leitfähigkeit, die Totalsekretion und für die Nebeldrucke zeigt das folgende Schema (nach WINER, 1970).



Danach werden Kontroll- und Vermeidungsgruppe (K und V) gegeneinander getestet bezüglich obengenannter Parameter für die Adaptation, die erste Versuchssitzung (1. PRBS), die erste und zweite Versuchssitzung sowie für alle Versuchssitzungen. Da nicht alle Tiere die gleiche Anzahl an Versuchen aufweisen, wird eine nach erster bzw. erster und zweiter Sitzung getrennte Auswertung durchgeführt, da alle

Tiere mindestens zwei Sitzungen aufweisen. Die Zahlen im Schema geben demnach die Besetzung der Zellen an, die Pfeile bezeichnen den jeweils durchgeführten Vergleich.

Die Testung der Unterschiede von Streß- und Ruhebedingungen (S und R) wird für dieselben Parameter nach dem folgenden Schema vorgenommen. Die Durchführung dieser Tests erfolgt wiederum getrennt für die erste Versuchssitzung, die erste und zweite Sitzung sowie für alle Sitzungen.



Die statistische Testung erfolgt in allen Fällen mit dem t -Test für abhängige bzw. unabhängige Variablen.

2.7.2 Datenverarbeitung, weitere Auswertung

- Kreuzkorrelation

Den Ausgangspunkt für die Berechnung der Übertragungsfunktion h(t) bildet die Wiener-Lee-Relation (vgl. Kap. 1.4). Da die Autokorrelation R_x der PRBS die Form eines Dirac-Stoßes annimmt, kann die ÜF direkt aus der Kreuzkorrelationsfunktion $R_{xy}(r)$ bestimmt werden. Die Kreuzkorrelationsfunktion (KKF) beschreibt ganz allgemein die Abhängigkeit einer Meßwertreihe von einer anderen, in unserem Fall die Beziehung

zwischen Streß/Ruhe - Anregung und Sekretionsantwort. Das durch Korrelation von Input und Output entstehende Korrelogramm kan man als die Fortpflanzungsgeschwindigkeit einer Reaktion in einem System interpretieren. Aus dem Vergleich der KKF von Versuchs- und Kontrollgruppe lassen sich somit Aussagen über die Lage von Maxima und Minima machen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sichert zudem eine Trendanalyse der beiden Korrelogramme.

- Autokorrelation

Autokorrelationsfunktionen $R_y(\tau)$ werden nur für die Sekretionsdaten berechnet. Diese AKF haben nichts zu tun mit der AKF des Eingangssignals in der Wiener-Lee-Relation. Vielmehr beschreiben diese AKF rhythmische Komponenten des Sekretionsverlaufes, da in der AKF die Abhängigkeit der Werte einer Meßreihe zueinander bestimmt wird.

- Kreuzleistungsdichte

Analog zur Wiener-Lee-Relation existiert für den Frequenzbereich eine Gleichung, die den Zusammenhang beschreibt zwischen Kreuzleistungsdichte $G_{xy}(f)$ von Input und Output, der Übertragungsfunktion $H(f)$ und der Wirkleistungsdichte $(G_x(f)$ des Eingangssignals. (BENDAT & PIERSOL, 1971, S. 32-33).

$$G_{xy}(f) = H(f)\, G_x(f)$$

In unserem Anwendungsfall läßt sich die Übertragungsfunktion $H(f)$ des Systemes wieder unmittelbar aus der Kreuzleistungsdichte $G_{xy}(f)$ bestimmen.

Das Amplitudenspektrum, das man durch Fouriertransformation der Kreuzkorrelation $R_{xy}(\tau)$ erhält, gibt nun die Übertragungseigenschaft des Systemes in Bezug auf die Streß/Ruhe-Anregungsfrequenz an. Dabei interessieren vor allem die ersten vier Frequenzbänder, die den für unsere Fragestellung wichtigen Anregungsbereich repräsentieren.

Band l_1 : 6-12 Std. Streß/Ruhe-Anregung

Band l_2 : 4- 6 " "

Band $l_3 + l_4$: 3 - 4 " "

Die statistische Auswertung beschränkt sich auf die oben angeführten Frequenzbänder, wobei mittels t-Test die entsprechenden Bänder der Kontroll- und Vermeidungsgruppe gegeneinander getestet werden. Eine zweifaktorielle Varianzanalyse zwischen beiden Gruppen beschreibt die Signifikanz der Faktoren Gruppenzugehörigkeit und Frequenzband sowie die Wechselwirkung dieser beiden Faktoren.

3. ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisse der Vorversuche

Die Vorversuche werden mit drei Tieren durchgeführt, einem Tier, das das Performanzkriterium erfüllt, einem weiteren Tier, das in seiner Vermeidungsrate weit unter dem Kriterium liegt, also hilflos den Schocks ausgesetzt ist, und einem Kontrolltier, das derselben Anordnung unterzogen wird, jedoch keine Schocks erhält. In den Vorversuchen sollte die gesamte Versuchsanordnung sowie die Auswertung einer Überprüfung unterzogen werden und anhand der Ergebnisse eine Abschätzung erfolgen, ob von den Versuchen eine Antwort auf die Fragestellung zu erwarten ist.

3.1.1 Sekretionsdaten

- Sekretionsvolumen

Vergleicht man das auf das Körpergewicht bezogene stündliche Sekretionsvolumen, so liegt nur das hilflose Tier deutlich höher, das Vermeidungstier weist gegenüber dem Kontrolltier nur wenig erhöhte Werte auf:

Kontrolltier	:	insgesamt	: 0.37 ml/h · kg
		Streß	: 0.34 "
		Ruhe	: 0.40 "
Vermeidungstier	:	insgesamt	: 0.42 "
		Streß	: 0.42 "
		Ruhe	: 0.43 "
hilfloses Tier	:	insgesamt	: 0.56 "
		Streß	: 0.57 "
		Ruhe	: 0.55 "

Kein Unterschied zeigt sich im Vergleich von Streß- und Ruhephasen, was am Beispiel des Vermeidungstieres aus der Abbildung 16 erkennbar wird.

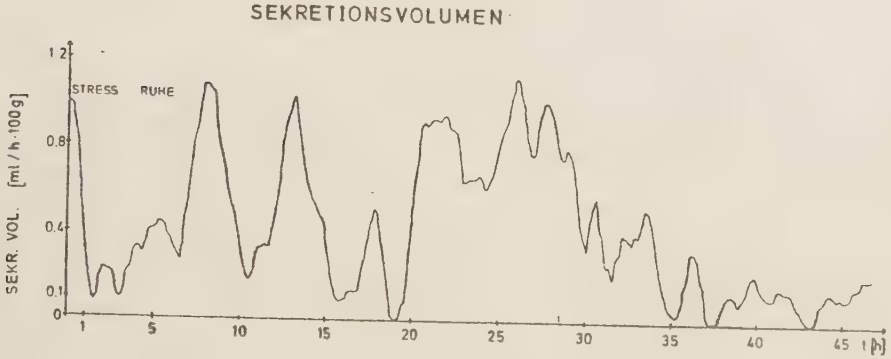


Abb. 16: Sekretionsvolumen des Vermeidungstieres

Einen offensichtlichen Effekt der Vermeidungsbedingung gegenüber der Kontrolle erhält man erst, wenn man die Verlaufskurven der drei Tiere einander gegenüberstellt (Abbildung 17). Die starke Glättung der Daten eliminiert kurzfristige Schwankungen im Sekretionsverlauf und läßt dadurch deutliche Verschiebungen einer offenbar vorhandenen Rhythmik hervortreten.

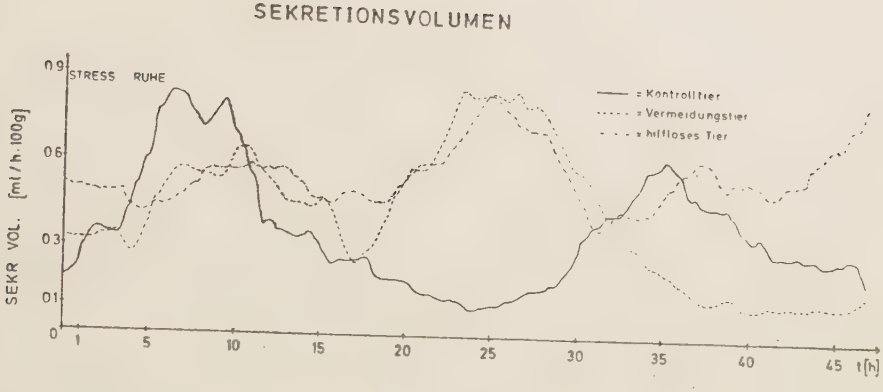


Abb. 17: Verlauf des Sekretion für ein Kontroll-, ein Vermeidungs- und ein hilfloses Tier

Einen weiteren Hinweis für das Vorliegen einer Sekretionsrhythmik ergibt sich aus der Autokorrelation, die für die Kontrollbedingung ausgeprägter erscheint (Abbildung 18). Die dominierende rhythmische Komponente liegt im Bereich von etwa 3.5 Stunden. Obwohl auch das Vermeidungstier Rhythmen erkennen läßt, treten sie doch nicht so ausgeprägt wie bei dem Kontrolltier hervor.

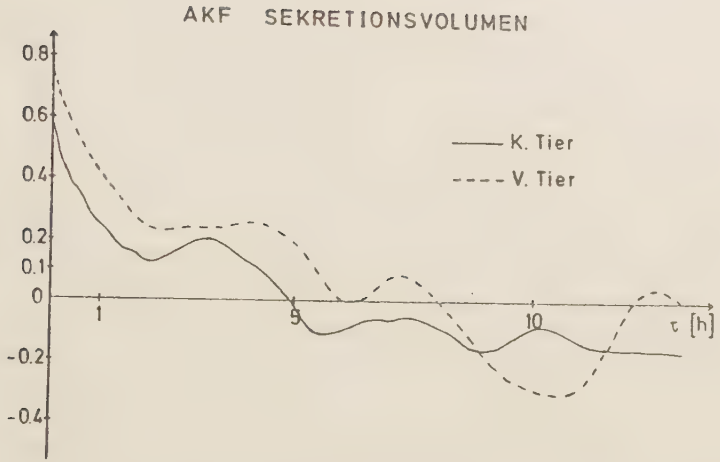


Abb. 18: Autokorrelation des Sekretionsvolumens für das Kontroll- und Vermeidungstier

Auswirkungen der Streßphase auf den Verlauf der Sekretionsantwort beschreibt die Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Streß/Ruhe-Anregung und Sekretionsvolumen (Abbildung 19). Danach erreicht die Sekretionsreaktion auf einen Streßreiz mit einer Verzögerung von etwa 3,5 Stunden ihr Maximum. Wie zu erwarten, weist die KKF der Kontrolltiere keine Maxima auf.

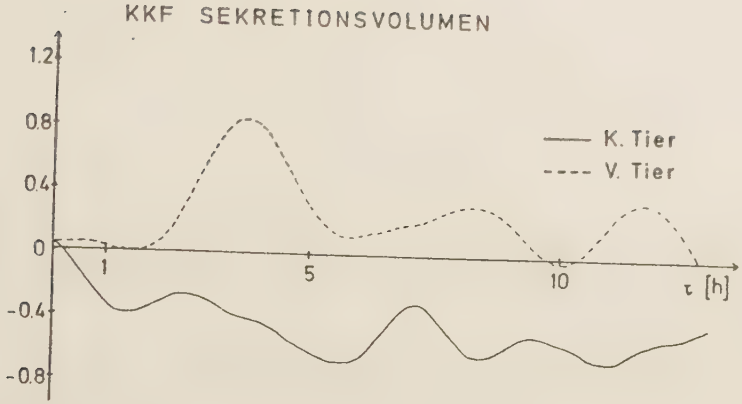


Abb. 19: Kreuzkorrelationsfunktionen des Sekretionsvolumens und der Streß/Ruhe-Anregung für das Kontroll- und Vermeidungstier

Berechnet man nun aus den KKF die Kreuzleistungsdichten, so zeigen sich auch hier ausgeprägte Unterschiede (Abbildung 20). Vor allem im Anregungsbereich von 3 - 5 Stunden weist die Kreuzleistungsdichte für das Vermeidungstier deutlich erhöhte Werte gegenüber dem Kontrolltier aus. Höhere Anregungsfrequenzen hingegen zeigen bei den Kontrolltieren höhere Werte, während bei niedrigen Anregungsfrequenzen unter drei Stunden keine Unterschiede mehr auftreten.

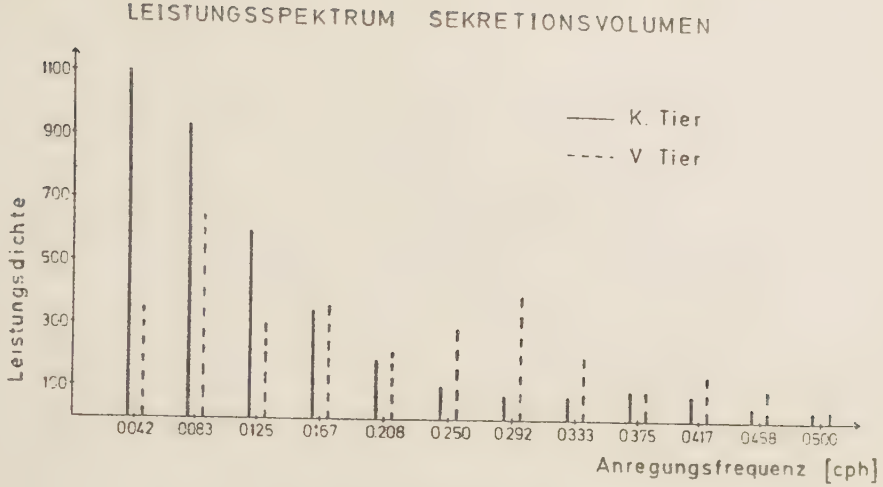


Abb. 20: Kreuzleistungsdichte des Sekretionsvolumens für das Kontroll- und Vermeidungstier

- Leitfähigkeit

Die Leitfähigkeit des Kontroll- wie auch des Vermeidungstieres scheint weit geringeren Schwankungen zu unterliegen als das Sekretionsvolumen (Abbildung 21). Im Vergleich der beiden Tiere ergeben sich keine auffallenden Unterschiede, sieht man einmal von den gelegentlichen Einbrüchen der Leitfähigkeit des Kontrolltieres ab.

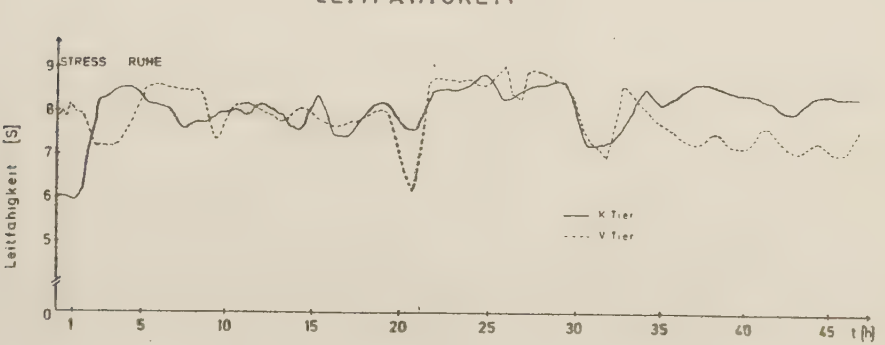


Abb. 21: Verlauf der Leitfähigkeit für das Kontroll- und Vermeidungstier

Da den Schwankungen der Leitfähigkeit offenbar keine Rhythmik zugrunde liegt, erbringen die Autokorrelationen in diesem Falle keine Ergebnisse. Erst die Berechnung der Kreuzkorrelation zeigt, daß die Leitfähigkeitsveränderungen des Vermeidungstieres in Zusammenhang mit der Streß/Ruhe-Anregung gebracht werden können.

Ähnlich dem Sekretionsvolumen erreicht die anregungsbedingte Leitfähigkeitsantwort bei etwa drei Stunden ein erstes Maximum, dem bei 7 Stunden ein zweites folgt (Abbildung 22).

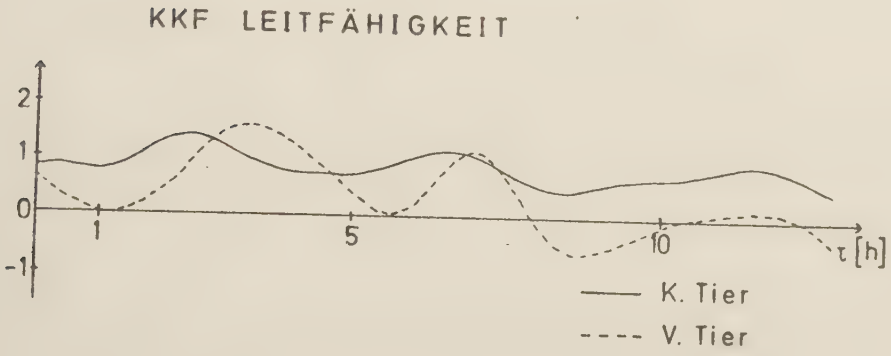


Abb. 22: Kreuzkorrelation der Leitfähigkeit für das Kontroll- und Vermeidungstier

In der Kreuzleistungsdichte heben sich die Anregungsfrequenzen von 4 - 6 Stunden des Vermeidungstieres deutlich gegenüber dem Kontrolltier ab, ein Bild, wie es ähnlich in noch ausgeprägterer Form beim Sekretionsvolumen vorliegt.

- Totalsekretion

Da die Totalsekretion auf zweierlei Art erfaßt wird, zum einen durch Titration der Stichproben und zum anderen als Produkt von Sekretionsvolumen und Leitfähigkeit, kann hierbei gleichzeitig die Validität der zweiten Bestimmungsmethode überprüft werden.
Bei den durch Titration ermittelten Werten ergibt sich folgendes Bild:

Kontrolltier	:	insgesamt	: 30.2	mVal/h · kg
		Streß	: 26.8	"
		Ruhe	: 33.6	"
Vermeidungstier	:	insgesamt	: 36.4	"
		Streß	: 36.7	"
		Ruhe	: 36.1	"
hilfloses Tier	:	insgesamt	: 44.8	"
		Streß	: 41.3	"
		Ruhe	: 47.6	"

Die Ergebnisse der Totalsekretion stellen sich somit als getreues Abbild des Sekretionsvolumens dar: deutliche Erhöhung der Totalsekretion nur für das hilflose Tier, keine Unterschiede zwischen Streß- und Ruhephasen.

In die Berechnung der Auto- und Kreuzkorrelationen sowie der Kreuzleistungsdichte gehen die aus Leitfähigkeit und Volumen ermittelten Werte ein. Wie aus den Abbildern 16 und 21 bereits ersichtlich, unterliegt das Sekretionsvolumen weit ausgeprägteren Schwankungen als die Leitfähigkeit, weshalb der Kurvenverlauf der Totalsekretion dem des Sekretionsvolumens weitgehend ähnlich ist - dies entspricht den durch Titration bestimmten Werten.

Auto- und Kreuzkorrelation sowie die Kreuzleistungsdichte der Totalsekretion nehmen demgemäß weitgehend die Form der entsprechenden Funktionen des Sekretionsvolumens an.

Zusammenfassung der Ergebnisse des Sekretionsverhaltens:

Mit der notwendigen, durch die Anzahl von nur zwei bzw. drei Versuchstieren bedingten Einschränkung läßt sich doch zeigen, daß mit der herkömmlichen Art der Datenerfassung, die die Sekretion über längere Zeiträume hinweg zusammenfaßt, zumindest in den Vorversuchen die Sekretion des Vermeidungstieres nicht von der des Kontrolltieres differiert. Unterschiede treten erst dann auf, wenn man die Sekretion in Form von Verlaufskurven aufträgt. Die hierbei sich abzeichnenden Sekretionsrhythmen können durch die Autokorrelation zumindest für das Kontrolltier durch die Ergebnisse der Autokorrelation gestützt werden. Ebenso lassen erst die Berechnung der Kreuzkorrelation und der Kreuzleistungsdichten Auswirkungen der Streß/Ruhe-Anregung erkennen (Abbildung 23), wobei der interessante Bereich bei etwa 3 - 4 Stunden liegt.

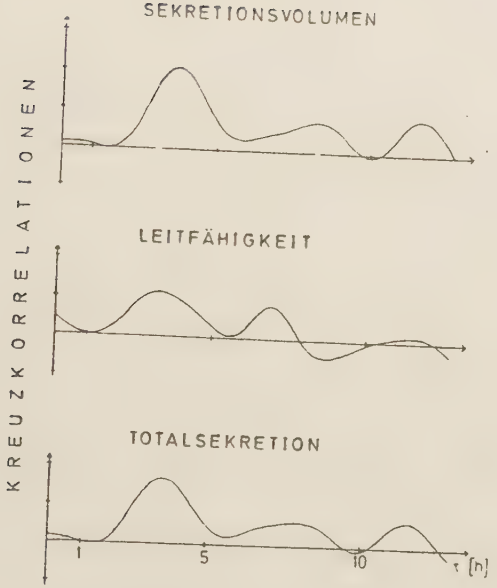


Abb. 23: Kreuzkorrelationen der Sekretion des Vermeidungstieres

Ohne daß dies im Ergebnisteil näher ausgeführt wurde, erscheint das Sekretionsverhalten des hilflosen Tieres dem des Vermeidungstieres insgesamt sehr ähnlich und unterscheidet sich deutlich vom Kontrolltier.

3.1.2 PRBS, Vermeidungsverhalten, Sonstiges

PRBS

Die Anwendung der PRBS-Technik setzt die Einhaltung einer Reihe von Randbedingungen voraus, die es in den Vorversuchen zu überprüfen galt. Stationarität des Systemes ist für die Leitfähigkeit gegeben, wie ein Blick auf die Verlaufskurve (Abbildung 21) zeigt. Im Falle des Sekretionsvolumens und der Totalsekretion, wo eine Rhythmik zugrunde zu liegen scheint (Abbildung 17), darf das System aufgrund der Vorhersagbarkeit als quasi-stationär behandelt werden. Des weiteren soll die Gesamtdauer N die größten zeitlichen Verzögerungen des Systems weit überschreiten, was bei einer Gesamtdauer von 46,5 Stunden und den größten im Versuch auftretenden zeitlichen Verzögerungen von etwa vier Stunden als gegeben gelten kann. Ebenso unterschreitet das Einheitszeitintervall von 1,5 Stunden diese zeitlichen Verzögerungen, womit die drei Grundanforderungen für die Anwendbarkeit der PRBS-Technik auf das Sekretionssystem als erfüllt betrachtet werden können.

Vermeidungsverhalten

Die im Training erreichten hohen Vermeidungsraten konnten über den ganzen Versuch hinweg nicht aufrechterhalten werden. Besonders deutlich wird das Absinken am zweiten Versuchstag und gegen Ende der 7,5-stündigen Streßphase. Störend wirkt sich ferner aus, daß das Vermeidungstier mit zunehmender Versuchsdauer sich häufiger zur Schwanzbefestigung umwendet und an der Magenfistel knabbert. Insgesamt jedoch liegt die Vermeidungsquote immer noch über 50 % der programmierten Schocks, ebenso wie die Diskrimination von Streß und Ruhe über die gesamte Versuchsdauer hinweg erhalten bleibt. So unterscheiden sich die Ruhepausen des

Vermeidungstieres nicht von denen des Kontrolltieres, während sich die Streßphasen sehr deutlich davon abheben. Weit unter der Hebeldruckrate des Kontrolltieres bleibt das hilflose Tier, das fast überhaupt keine Hebeldruckaktivität aufweist. Offensichtlich verharrt es in hier uneffektivem freezing-Verhalten.

Infusion, Magenfistel

Sowohl die Zusammensetzung (NaCl : Zucker = 4 : 1) als auch die Menge der Infusion (180 ml/kg/24 h) haben sich im Versuch über 46,5 Stunden bewährt. Der Gewichtsverlust innerhalb der Sitzungen beträgt 7 % für das Kontrolltier, 11 % für das Vermeidungstier und 8 % für das hilflose Tier. Wie aus der Abbildung 17 ersichtlich, bleibt die Sekretionslage über die gesamte Versuchsdauer hinweg in etwa konstant. Dies zeigt sich darin, daß die Ausgangslage der Sekretion am Ende des Versuches wieder erreicht wird und die Gewichtsabnahme der Tiere sich unter Berücksichtigung der fehlenden Nahrungsaufnahme in Grenzen hält.

Problematisch erscheint die lange Versuchsdauer für die Fistelung der Tiere. Vor allem bei dem Vermeidungstier, das gelegentlich an der Fistel knabbert, wird die mechanische Belastung so groß, daß es zu einer Lockerung der Fistel und in der Folgezeit zu Entzündungen kommt, die Meßwiederholungen z.T. unmöglich machen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Vorversuche

Bei herkömmlicher Art der Datenerhebung und Auswertung lassen sich zunächst keine Auswirkungen der Vermeidungssituation auf die Magensekretion feststellen, sehr wohl jedoch unter Anwendung systemanalytischer Methoden. Dies recht-

fertigt die Verwendung dieser aufwendigeren Techniken und stellt Hinweise und Ergebnisse zur Lösung der sehr komplexen Fragestellung in Aussicht. Problematisch ist die Versuchsdauer von fast zwei Tagen. In den Hauptversuchen wird deshalb die Anzahl der Intervalle von fünf auf vier gesenkt, was die Versuchsdauer auf die Hälfte der Zeit reduziert. Die Vorteile liegen auf der Hand: geringere Gesamtbelastung der Tiere, höhere Vermeidungsraten, mehrere Versuchswiederholungen mit einem Tier, Verringerung der mechanischen Reizung durch die Fistel und Halbierung der gesamten Versuchszeit. Der zeitliche Bereich von 3 - 4 Stunden, in dem Ergebnisse zu erwarten sind, bleibt trotz der Halbierung weiterhin erfaßbar, ebenso wie die Rahmenbedingungen der PRBS aufrecht erhalten bleiben.

3.2 Ergebnisse der Hauptvariablen

3.2.1 Sekretionsvolumen

- Rohdaten

Da die Literatur zu diesem Punkt widersprüchlich ist - BRADY (1958) fand bei Affen erhöhte Sekretion in Ruhe, PARE´(1972) bei Ratten erhöhte Sekretion unter Streß, soll ein Vergleich von Streß- und Ruhephasen diese Frage klären.

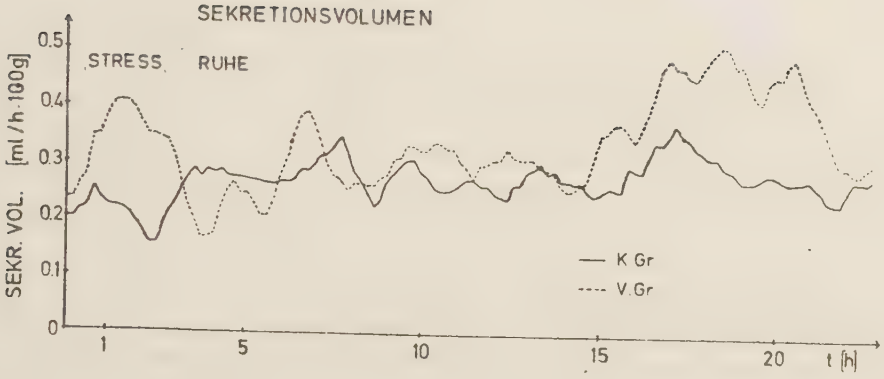


Abb. 24: Über alle Versuchssitzungen gemittelter Verlauf des Sekretionsvolumens in Kontroll- und Vermeidungsgruppe

Wie die Abbildung 24 zeigt, wächst bei den Vermeidungstieren das Sekretionsvolumen mit dem Einsetzen der Streßphase an. Besonders deutlich erkennbar ist diese Erhöhung in der ersten Streßphase. In den anschließenden Ruhezeiten sinkt das Sekretionsvolumen wieder ab und liegt in allen Ruhephasen tiefer als in den vorangegangenen Streßphasen. Dieser Unterschied von Streß und Ruhe erreicht innerhalb der Vermeidungsgruppe das Signifikanzniveau ($p < 0.025$ bzw. 0.05), während in der Kontrollgruppe, in der Streß und Ruhebedingung identisch sind, ein Unterschied statistisch nicht nachweisbar ist.

Ein Vergleich der beiden Gruppen über die gesamte Sitzung hinweg verfehlt das Signifikanzniveau knapp ($p < 0.06$). Die Aufgliederung in Streß- und Ruhephasen zeigt, daß unter

Streß das Sekretionsvolumen der Vermeidungstiere gegenüber dem der Kontrolltiere erhöht ist ($p < 0.05$), während sich unter Ruhebedingungen die beiden Gruppen nicht unterscheiden. Dies bedeutet, daß bei den Vermeidetieren die Streßphase keine Auswirkungen auf die nachfolgende Ruhezeit hat und aufgrund der Normalisierung in Ruhe statistisch ein generell erhöhtes Niveau bei den Vermeidungstieren nicht mehr nachweisbar ist.

Innerhalb der Kontrollgruppe bleibt das Sekretionsvolumen über die Dauer von 24 Stunden hinweg konstant. Das von BRODIE et al. (1962) und PARE´(1972) beschriebene Absinken des Volumens dürfte demnach seine Ursache in den jeweils fehlenden Infusionen gehabt haben.

Das den Versuchssitzungen vorausgegangene Training der Vermeidungstiere wirkte sich auf das Sekretionsvolumen nicht aus, wie ein Vergleich der Adaptationssekretionen zeigt. Sämtliche statistisch nachweisbaren Unterschiede im Bereich des Sekretionsvolumens können somit als alleiniger Effekt der unabhängigen Variablen Vermeidung erklärt werden.

Übersicht der statistischen Auswertungen der Rohdaten des Sekretionsvolumens

	Versuchsbedingung	Vergleich	Signifikanz
Kontroll-gruppe K-Gr.:		Adapt. - 1. PRBS	n.s.
		Adapt. - $\bar{m}$ PRBS	n.s.
Versuchs-gruppe V.-Gr.		Adapt. - 1. PRBS	n.s.
		Adapt. - $\bar{m}$ PRBS	n.s.
	Adaptation	K.-Gr. - V.-Gr.	n.s.
	1. PRBS	K.-Gr. - V.-Gr.	n.s.
	1. + 2. PRBS	K.-Gr. - V.-Gr.	n.s. ($p < 0.06$)
	alle PRBS	K.-Gr. - V.-Gr.	n.s.
K.-Gr.:	1. PRBS	Streß - Ruhe	n.s.
	1. + 2. PRBS	Streß - Ruhe	n.s.
	alle PRBS	Streß - Ruhe	n.s.
V.-Gr.:	1. PRBS	Streß - Ruhe	$p < 0.025$
	1. + 2. PRBS	Streß - Ruhe	$p < 0.05$
	alle PRBS	Streß - Ruhe	$p < 0.05$
Streß-phase:	1. PRBS	K.-Gr. - V.-Gr.	n.s. ($p < 0.09$)
	1. + 2. PRBS	K.-Gr. - V.-Gr.	$p < 0.05$
	alle PRBS	K.-Gr. - V.-Gr.	$p < 0.05$
Ruhephase:	1. PRBS	K.-Gr. - V.-Gr.	n.s.
	1. + 2. PRBS	K.-Gr. - V.-Gr.	n.s.
	alle PRBS	K.-Gr. - V.-Gr.	n.s.

- Autokorrelation

Trotz der für die Darstellung von Rhythmen ungünstigen Mittelung über die Versuchsgruppen hinweg weisen Kontroll- und Vermeidungsgruppen rhythmische Komponenten auf, die in der Kontrollgruppe stärker hervortreten (Abbildung 25).

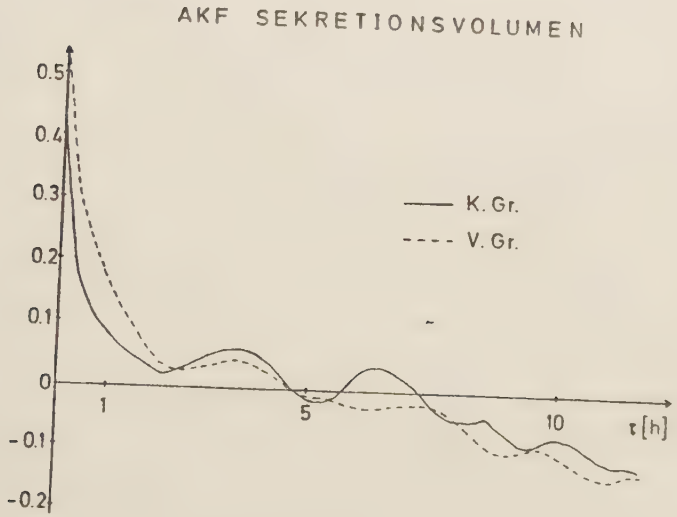


Abb. 25: Über alle Versuchssitzungen gemittelter Verlauf der Autokorrelationen des Sekretionsvolumens von Kontroll- und Vermeidungsgruppe

Die am deutlichsten ausgeprägte rhythmische Komponente, die sich auch bei vielen Einzelverläufen in ausgeprägterer Form wiederfindet, liegt bei τ = 3,5 Std.. Eine definitive Festlegung fällt allerdings schwer, zumal aus bisherigen Arbeiten weder Hinweise noch Vermutungen über die Existenz einer

Sekretionsrhythmik vorliegen. Unterzieht man die Einzelbeispiele einer gesonderten Betrachtung, so finden sich eine Menge von unterschiedlichen Verläufen der AKF; die zwar zum großen Teil sehr ausgeprägte Rhythmen zeigen (vgl. Abbildung 26), insgesamt aber doch kein einheitliches Bild ergeben.

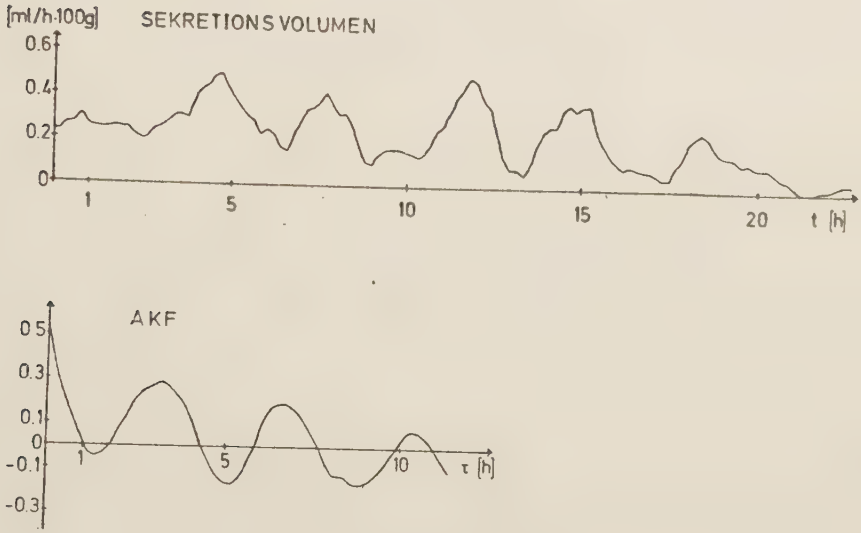


Abb. 26: Sekretionsverlauf (oben) und zugehörige AKF einer Kontrollsitzung

- Kreuzkorrelation

Wie nicht anders zu erwarten, weist die Kontrollgruppe keinen Zusammenhang zwischen PRBS-Eingangsfunktion und der Ausgangsfunktion Sekretionsvolumen auf (Abbildung 27).

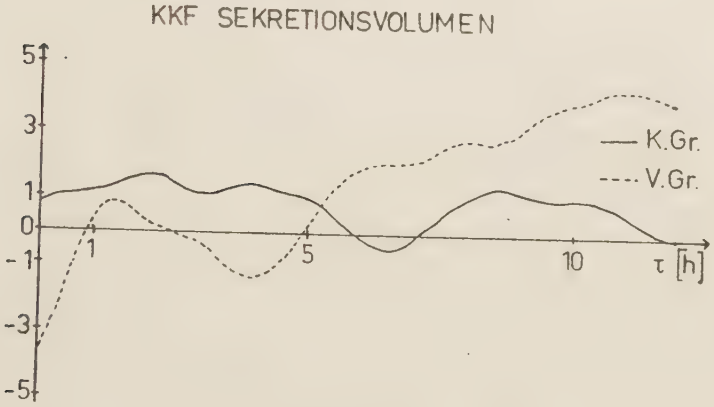


Abb. 27: Kreuzkorrelationsfunktionen von Streß/Ruhe-Anregung und Sekretionsvolumen der Kontroll- und Vermeidungsgruppe

Im Gegensatz dazu erreicht die KKF für die Vermeidungsgruppe bei etwa 1,5 Stunden ein Maximum. Dies bedeutet, daß die maximale Sekretionsreaktion auf einen einsetzenden Streßreiz mit einer mittleren Verzögerung von 1,5 Stunden erfolgt. Daß das Sekretionsvolumen nicht unmittelbar mit Einsetzen der Vermeidungsphase sein Maximum erreicht, war bereits aus den Verlaufskurven (Abbildung 27) ersichtlich.
Den augenscheinlichen Unterschied sichert zudem eine Trendanalyse, die für die Kontrollgruppe keine Trends und für

die Vermeidungsgruppe einen starken linearen sowie einen Trend 5. Ordnung erbringt.

- Kreuzleistungsdichte

Die Berechnung der Kreuzleistungsdichten ergeben für die ersten drei Bänder ausgeprägte Unterschiede für die beiden Gruppen. (Abbildung 28)

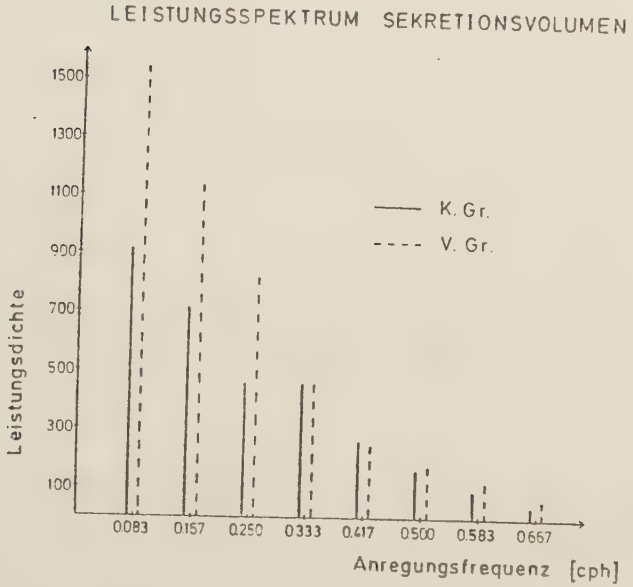


Abb. 28: Kreuzleistungsdichten des Sekretionsvolumens der Kontroll- und Vermeidungsgruppe

Die statistische Auswertung beschränkt sich auf die drei relativierten Frequenzbänder I_1, I_2 und $\frac{1}{2}(I_3 + I_4)$, die folgende Anregungsfrequenzen zusammenfas

I_1 : 6 - 12 Std. Streß/Ruhe-Anregung

I_2 : 4 - 6 " "

$\frac{1}{2}(I_3 + I_4)$: 3 - 4 " "

Innerhalb der Kontroll- und Vermeidungsgruppe unterscheiden sich die Frequenzbänder jeweils signifikant. Vergleicht man die beiden Gruppen miteinander, so weisen die Bänder I_1 und $\frac{1}{2}(I_3 + I_4)$ keine Unterschiede auf. Nur der Frequenzanteil im Band I_2, also im Anregungsbereich von 4 - 6 Stunden, liegt statistisch nachweisbar ($p < 0.05$) in der Vermeidungsgruppe höher. Die zweifaktorielle Varianzanalyse erbringt neben Haupteffekten für die Faktoren Gruppenzugehörigkeit ($p < 0.05$) und Frequenzband ($p < 0.01$) noch eine signifikante Wechselwirkung ($p < 0.01$) der beiden Faktoren. Berücksichtigt man, daß das Signifikanzniveau im Band I_1 nur knapp verfehlt wird ($p < 0.07$), so läßt sich der Haupteffekt im Faktor Gruppenzugehörigkeit hauptsächlich auf Veränderungen in den Bändern I_1 und I_2 zurückführen.

Frequenzband	Vergleich	Signifikanz	
I_1	K-Gr.-V-Gr.	n.s.	$p < 0.07$
I_2	K-Gr.-V-Gr.		$p < 0.05$
$\frac{I_3 + I_4}{2}$	K-Gr.-V.Gr.	n.s.	

Zusammenfassung

Die unabhängige Variable Vermeidung bewirkt eine Erhöhung des Sekretionsvolumens, die sich jedoch in den Ruhephasen wieder soweit normalisiert, daß insgesamt gesehen eine Erhöhung nicht mehr nachweisbar ist. Die unter Normalbedingungen wahrscheinlich vorhandenen rhythmischen Komponenten im Bereich von 3,5 Stunden werden durch die Variable Vermeidung eher abgeschwächt. Die streßbedingte Sekretionsreaktion erreicht mit ungefähr 1,5 Stunden Verzögerung ihr Maximum, wobei niederfrequente Streß/Ruhe-Anregung im Bereich von 6 Stunden die deutlichsten Auswirkungen zeigt.

3.2.2 Hebeldruckrate

- Rohdaten

Die bereits auf den ersten Blick ins Auge fallenden Unterschiede zwischen Kontroll- und Vermeidungsgruppe (Abbildung 29) erweisen sich auch bei der statistischen Prüfung als sehr signifikant ($p < 0.01$).

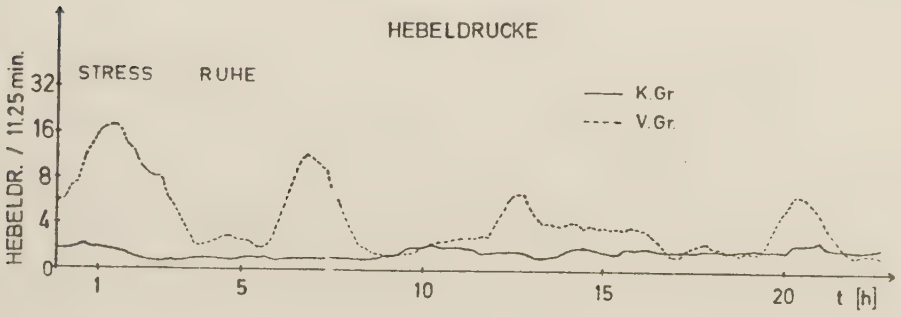


Abb. 29: Über alle Versuchssitzungen gemittelter Verlauf der Hebeldruckrate in Kontroll- und Vermeidungsgruppe

Untergliedert man die gesamte Versuchssitzung in Streß- und Ruhephasen, so ergeben sich innerhalb der Kontrolltiere keine Unterschiede, während sie in der Vermeidungsgruppe signifikant sind ($p < 0.025$). Da sich die beiden Gruppen in den Streßphasen ($p < 0.001$),nicht jedoch in den Ruhephasen unterscheiden, kann man bei den Vermeidungstieren eine Diskrimination von Streß und Ruhe voraussetzen, obwohl die hohen Vermeidungsraten der Trainingssitzungen nur während der ersten Streßphase erreicht werden. Mit zunehmender Versuchsdauer sinkt die Reaktionsrate, sowohl innerhalb der Streßphasen als auch im Verlauf des gesamten Versuches. Der Anstieg der Hebeldruckrate am Ende der Ruhephasen wie das Abfallen am Ende der Streßphasen sind jedoch die Folgen einer Glättung, die mit allen Rohdaten durchgeführt wird. Da die Tiere nur einen Teil der programmierten Schocks durch Hebeldruck vermeiden konnten, bestand - ebenso wie bei anderen Versuchen mit Ratten - die Belastung zum einen im Vermeiden von Schocks und zum anderen in der Verabreichung der nicht vermiedenen Schocks.

- Autokorrelation, Kreuzkorrelation, Kreuzleistungsdichte

Da die Versuchstiere unmittelbar nach dem Einsetzen der Vermeidungsphase mit dem Drücken des Hebels beginnen und ziemlich bald nach Beendigung wieder aufhören, sind von einer weiteren Auswertung keine Aufschlüsse zu erwarten. Die Zeitstruktur der Belastung spielt in diesem Falle, sieht man einmal von der Habituation ab, für die Hebeldruckreaktion nur eine untergeordnete Bedeutung.

3.2.3 Leitfähigkeit

- Rohdaten

Die Leitfähigkeit verläuft in beiden Gruppen sehr gleichförmig (Abbildung 30), wenn man von dem Absinken während der ersten Streßphase der Vermeidungsgruppe einmal absieht. (Abbildung 30).

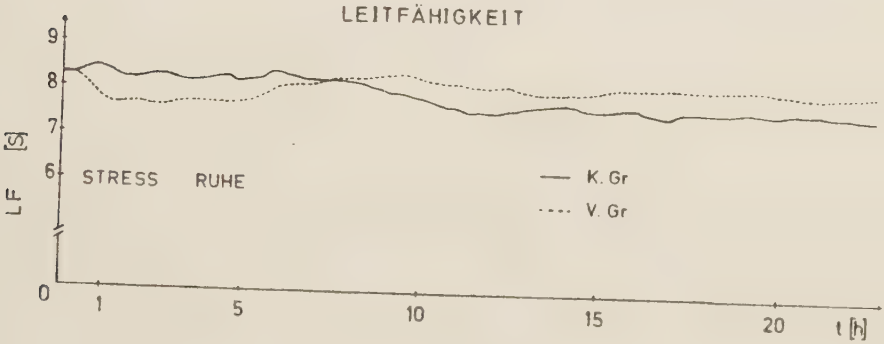


Abb. 30: Über alle Versuchssitzungen gemittelter Verlauf der Leitfähigkeit in Kontroll- und Vermeidungsgruppe

In dieser Gleichmäßigkeit der Verläufe gründet auch das Fehlen jeglicher signifikanter Ergebnisse im Vergleich der beiden Gruppen miteinander wie auch im Vergleich von Streß- und Ruhephasen. Betrachtet man die Einzelbeispiele, so ergibt sich ein weniger gleichförmiges Bild, z.T. finden sich sehr abrupte Einbrüche der Leitfähigkeit, wenngleich die Leitfähigkeit niemals im Ausmaß den Schwankungen des Sekretionsvolumens unterliegt. Da die gelegentlichen Veränderungen offensichtlich uneinheitlich sind, werden sie durch die Mittelung über die ganze Gruppe hinweg eliminiert.

- Autokorrelation, Kreuzkorrelation

Da die Leitfähigkeitsverläufe in den Rohdaten keine signifikanten Effekte aufweisen, verwundert es nicht weiter, daß die Autokorrelationen keine nennenswerten Unterschiede aufweisen.

Die Kreuzkorrelation der Vermeidungsgruppe erreicht bei etwa 2 Stunden ein Maximum, nachdem sie nach Einsetzen der Streßbedingung zunächst abfällt. Die Abweichungen in den Verläufen der KKF zwischen den beiden Gruppen werden durch die Trendanalyse bestätigt, die unterschiedliche Trends für beide Gruppen ergibt.

- Kreuzleistungsdichte

Die zweifaktorielle Varianzanalyse ermittelte nur für den Faktor Frequenzbänder einen Haupteffekt ($p < 0.01$). Der Vergleich der Frequenzbänder zwischen den beiden Gruppen zeigt die Werte der Vermeidungsgruppe gegenüber denen der Kontrollgruppe nur im Frequenzband 1_2 ($p < 0.025$) erhöht.

Frequenzband	Vergleich	Signifikanz
1_1	K-Gr. - V.-Gr.	n.s.
1_2	K-Gr. - V.-Gr.	$p < 0.025$
$\frac{1_3 + 1_4}{2}$	K-Gr. - V.-Gr.	n.s.

Zusammenfassung:

Der Verlauf der Leitfähigkeit unterliegt nur geringen Schwankungen, wobei gelegentliche Einbrüche durch die Mittelung über die Gruppen hinweg nicht mehr in Erscheinung treten.

Trotz fehlender signifikanter Effekte bei den Rohdaten ergeben sich im Bereich der KKF und der Kreuzleistungsdichte für die Vermeidungsgruppe Ergebnisse, die denen des Sekretionsvolumens ähnlich sind: ein Maximum der KKF bei ungefähr 2 Stunden und bevorzugte Übertragung von niederfrequenter Streß/Ruhe-Anregung im Bereich von 4 - 6 Stunden.

3.2.4 Totalsekretion

- Rohdaten

In den Streßphasen der Vermeidungstiere steigt die Totalsekretion an, um sich in den Ruhephasen wieder zu normalisieren (Abbildung 31). Der Unterschied von Streß und Ruhe erreicht innerhalb der Vermeidungsgruppe das Signifikanzniveau ($p < 0.05$).

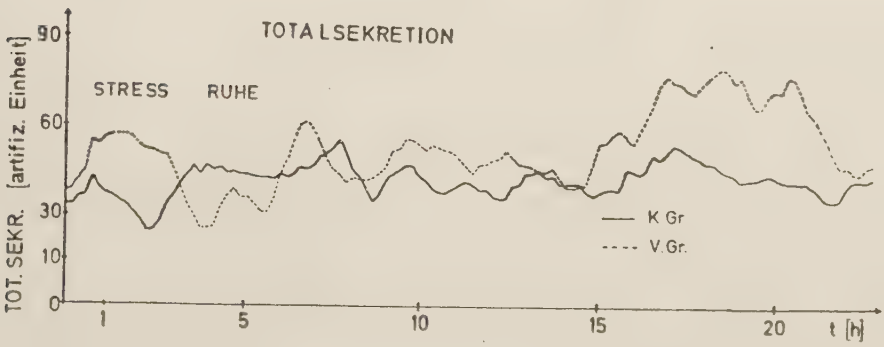


Abb. 31: Über alle Versuchssitzungen gemittelter Verlauf der Totalsekretion in Kontroll- und Vermeidungsgruppe

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigt sich, nach Streß und Ruhe aufgegliedert, in den Streßphasen der 1. und 2. Versuchssitzungen ein Effekt ($p < 0.05$), während die Ruhephasen diesen Effekt nicht aufweisen. Der durch die Vermeidung bestimmte Unterschied führt zu einem generell erhöhten Sekretionsniveau der Vermeidungstiere gegenüber den Kontrollen ($p < 0.05$ für die 1. und 2. Versuchssitzung). Innerhalb der Kontrollgruppe können Streß und Ruhe nicht unterschieden werden, d.h. sämtliche statistisch nachweisbaren Effekte beruhen auf der Wirkung der unabhängigen Variablen Vermeidung.

Übersicht der statistischen Auswertung der Rohdaten der Totalsekretion

	Versuchsbedingung	Vergleich	Signifikanz
K-Gr.		Adapt. - 1. PRBS	n.s.
		Adapt. - $\bar{m}$ PRBS	n.s.
V-Gr.		Adapt. - 1. PRBS	n.s. $p < 0.06$
		Adapt. - $\bar{m}$ PRBS	n.s.
	Adaption	K.Gr. - V.Gr.	n.s.
	1. PRBS	K.Gr. - V.Gr.	$p < 0.025$
	1. + 2. PRBS	K.Gr. - V.Gr.	$p < 0.05$
	alle PRBS	K.Gr. - V.Gr.	n.s. $p < 0.08$
K-Gr.	1. PRBS	Streß - Ruhe	n.s.
	1. + 2. PRBS	Streß - Ruhe	n.s.
	alle PRBS	Streß - Ruhe	n.s.
V-Gr.	1. PRBS	Streß - Ruhe	$p < 0.05$
	1. + 2. PRBS	Streß - Ruhe	$p < 0.05$
	alle PRBS	Streß - Ruhe	$p < 0.05$
Streßphase	1. PRBS	K-Gr. - V.Gr.	n.s. $p < 0.06$
	1. + 2. PRBS	K-Gr. - V.Gr.	$p < 0.05$
	alle PRBS	K.-Gr. - V.Gr.	n.s. $p < 0.1$
Ruhephase	1. PRBS	K.-Gr. - V.Gr.	n.s.
	1. + 2. PRBS	K.-Gr. - V.Gr.	n.s.
	alle PRBS	K.-Gr. - V.Gr.	n.s.

- Autokorrelation

Die am deutlichsten ausgeprägte rhythmische Komponente liegt bei τ = 3,5 Stunden (Abbildung 32). In der Kontrollgruppe tritt diese Rhythmik stärker hervor, wo sie vor allem in Einzelbeispielen ohne den nivellierenden Effekt der Mittelung nachweisbar ist.

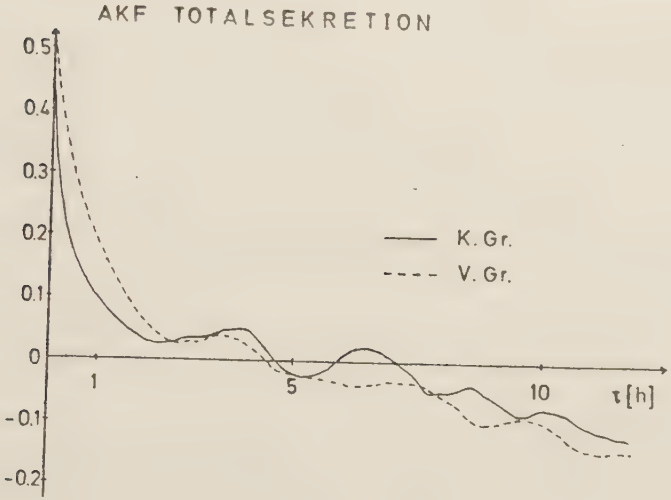


Abb. 32: Autokorrelationen der Totalsekretion von Kontroll- und Vermeidungsgruppe

- Kreuzkorrelation

Wie im Falle des Sekretionsvolumens, so findet sich auch bei der Totalsekretion der Kontrollgruppe kein Zusammenhang von Streß/Ruhe-Anregung und Sekretionsreaktion. Im Gegensatz dazu weist die KKF der Vermeidungstiere ein Maximum der Sekre-

tionsantwort bei etwa 1,5 Stunden auf (Abbildung 33).

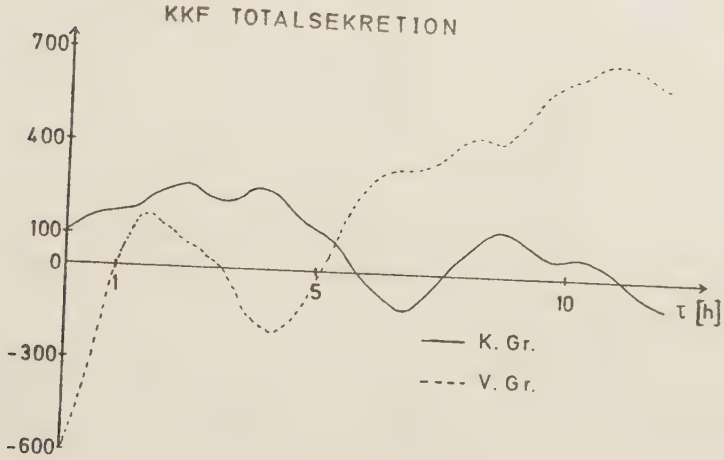


Abb. 33: Kreuzkorrelationen der Totalsekretion von Kontroll- und Vermeidungsgruppe

Die Trendanalyse bestätigt den augenfälligen Unterschied und ergibt verschiedene Trends für die beiden Gruppen.

- Kreuzleistungsdichte

Die zweifaktorielle Varianzanalyse weist für die Faktoren Gruppenzugehörigkeit ($p < 0.01$) und Frequenzbänder ($p < 0.01$) sowie für die Faktorenkombination ($p < 0.05$) signifikante Effekte aus. Anders als bei der Leitfähigkeit und dem Sekretionsvolumen beruht der Effekt im Faktor Gruppenzugehörigkeit nicht nur auf signifikanten Unterschieden im Band I_2, sondern muß hier dem gesamten niederfrequenten Bereich von 4 - 12 Stunden zugeschrieben werden, da beide Bänder I_1 und

I_2 das Signifikanzniveau ($p < 0.09$ bzw. $p < 0.08$) knapp verfehlen.

Frequenzband	Vergleich	Signifikanz
I_1	K-Gr. - V-Gr.	n.s. $p < 0.09$
I_2	K-Gr. - V-Gr.	n.s. $p < 0.08$
$\frac{1}{2}(I_3 + I_4)$	K-Gr. - V-Gr.	n.s.

Zusammenfassung

Auffällig erscheint an den Ergebnissen der Totalsekretion zunächst die weitgehende Übereinstimmung mit dem Sekretionsvolumen. Dies gründet hauptsächlich darin, daß in unserem Fall die Totalsekretion meist als Produkt von Sekretionsvolumen und Leitfähigkeit ermittelt wird und die Leitfähigkeit insgesamt gesehen weit geringeren Schwankungen als das Sekretionsvolumen unterliegt. Aber auch der Teil der Auswertung, in dem die Totalsekretion durch Titration bestimmt wurde, weist große Übereinstimmung mit dem Sekretionsvolumen auf. Veränderungen in der Totalsekretion scheinen demnach weit stärker über das Sekretionsvolumen als über Konzentrationsänderungen geregelt zu werden. Ansonsten ergibt sich folgendes Bild: Erhöhung der Totalsekretion in den Streßphasen, Hinweis auf rhythmische Komponenten im Sekretionsverlauf, Verzögerung der streßbedingten Sekretionsmaximums um etwa 1,5 Stunden und bevorzugte Übertragung von niederfrequenter Streß/Ruhe-Anregung.

4. DISKUSSION

4.1 Vermeidung

4.1.1 Vermeidungslernen

BOLLES (1970) schreibt in seinem grundlegenden Artikel über Vermeidungslernen, daß Hebeldrücken als Vermeidungsreaktion von einer Reihe situativer Parameter abhängig ist und häufig von Ratten nicht gelernt werden könne. Die eigenen Erfahrungen bestätigen dies; die Erfolgsquote für erfolgloses Lernen liegt bei etwas weniger als 50 % der Tiere. Trotz aller Versuche zur Steigerung der Lernquote wie z.B. shaping, Verkleinerung des Raumes auf der dem Hebel gegenüberliegenden Seite, vorhergesehenes Fluchttraining, Bestrafung von unerwünschten Reaktionen usw. (REYNIERSE, 1974) verblieb eine hohe Ausfallrate, die allerdings zu vergleichbaren Arbeiten nicht aus dem Rahmen fällt. Erfolgreiches Vermeidungslernen wird im wesentlichen durch zwei Verhaltensweisen verhindert:

Nach erfolgtem Schock wenden sich die Tiere heftig um und versuchen sich von der Befestigung am Schwanz zu befreien. Gelegentlich lösen sie dabei aufgrund der Enge des Raumes mit den verschiedensten Körperteilen Hebeldrucke aus, werden also für diese unerwünschten Reaktionen auch noch verstärkt.

Haben die Tiere durch Hebeldruck eine Reihe von Schocks vermieden, so bleiben sie häufig auf dem Hebel liegen. Die daraufhin wieder einsetzenden Schocks erwarten sie völlig reglos auf dem Hebel verharrend.

Treten diese beiden Verhaltensweisen häufig innerhalb der ersten Lernsitzung auf, so erreichen die Tiere auch im Ver-

lauf des späteren Trainings keine hohen Vermeidungsraten. Sie werden vor allem bei häufigem heftigen Umwenden aus dem Käfig befreit und aus dem Versuch genommen; wenn man so will, ist dies das erfolgreichste Vermeidungsverhalten.

Des weiteren zeigt sich, daß alle erfolgreichen Tiere, die das Performanzkriterium von 75 %iger Vermeidung der programmierten Schocks erreichen, die Reaktion "Hebeldruck" bereits in den ersten Minuten der ersten Trainingssitzung erlernen und die Vermeidungsrate in den folgenden Sitzungen nur noch stabilisieren und steigern. Gelegentlich müssen jedoch auch Tiere aus dem Versuch genommen werden, die bereits stabile Vermeidungsraten erreicht haben, da sie anfangen, sich umzuwenden oder nicht mehr davon abzubringen sind, auf dem Hebel zu verharren, also Verhaltensweisen zeigen, die aus dem Repertoire artspezifischer Abwehrreaktionen entstammen. Zusammenfassend läßt sich der Schluß ziehen, daß der "Hebeldruck" als Vermeidungsreaktion schwer erlernbar ist. Für zukünftige Versuche erscheint es ökonomischer, näher mit den artspezifischen Abwehrreaktionen verwandte Verhaltensweisen, wie z.B. Raddrehen (wheel turning, WEISS, 1971 a) oder Bewegungslosigkeit (self-imposed immobilization, BUCHANAN und CAUL, 1974, conditioned immobility, GOESLING et al., 1974), als Vermeidungsreaktion zu verwenden.

4.1.2 Vermeidung im Versuch

Aus den Verläufen der Hebeldruckreaktionen für die beiden Versuchsgruppen war sofort ersichtlich, daß die Vermeidungsgruppe in ihrer Reaktionsrate weit höher liegt und daß bei den Vermeidungstieren eine deutliche Diskrimination bezüglich Streß- und Ruhephasen ausgebildet ist. Deutlich wird

aber auch, daß die Vermeidungsraten mit zunehmender Versuchsdauer abnehmen, was hauptsächlich auf dem oben bereits beschriebenen Verharren auf dem Hebel beruht. Ebenso verringern sich die Hebeldruckraten der einzelnen Tiere von Sitzung zu Sitzung, so daß im Mittel über alle Versuchssitzungen keine so hohen Vermeidungsraten erreicht werden wie in den Trainingssitzungen. Ein weiterer Grund mag die Störung der Tiere durch das Ableiten des Magensekretes sein. Daß die Vermeidungssitzungen eine tatsächliche Belastung darstellen, zeigte sich an zwei Tieren der Vermeidungsgruppe, die während der Sitzung aus dem Versuch genommen werden mußten. Die unmittelbar danach durchgeführte Obduktion ergab bei beiden Tieren mehrere Geschwüre im Bereich des Magens.

In unserem Fall besteht die Belastung zum einen aus der emotionalen Belastung, die durch die Vermeidung entsteht, und zum anderen aus den nicht vermiedenen Schocks. Beide Faktoren für sich alleine genommen wirken ulzerogen und beeinflussen die Sekretion. Eine Gewichtung der Anteile bezüglich der beobachteten Erhöhung der Sekretion bei den Vermeidungstieren erscheint im nachhinein nicht mehr möglich. So erbrachte eine Regression zwischen Vermeidungsraten und Sekretion kein Ergebnis, d.h., gute Vermeidungstiere unterscheiden sich nicht von schlechten.

4.2 Sekretion

4.2.1 Methode

Eine Voraussetzung für die Anwendbarkeit von QSA-Techniken zur Beschreibung der Sekretionsantwort auf emotionale Belastung war die kontinuierliche Bestimmung der als relevant

erachteten Sekretionsparameter. Aufgrund der Unzulänglichkeiten bisheriger Erfassungsmethoden behalfen wir uns mit der Messung der Leitfähigkeit des Sekretes und bestimmten das Volumen aus der Anzahl der Tropfen. Wie die Regressionen von Leitfähigkeit und Wasserstofflonenkonzentration zeigen (Kap. 2.4.1, Abb. 9 und 10), hat sich diese Bestimmungsmethode als brauchbar erwiesen. Falls sich diese sehr enge Korrelation von Leitfähigkeit und Wasserstofflonenkonzentration auch in weiteren Untersuchungen bestätigt, eröffnete sich dadurch erstmals die Möglichkeit einer nichtinvasiven, mageninternen Messung der Sekretionsparameter. Im Prinzip würde die Bestimmung des Durchflusses am Magenausgang bzw. im oberen Teil des Duodenums sowie die Messung der Leitfähigkeit genügen, um die Magensekretion zu beschreiben. Die Vorteile nichtinvasiver Innenmessungen liegen auf der Hand: keine Beeinträchtigung der Tiere durch die Fistel und das Ableiten des Sekretes in Schläuchen, kein unphysiologischer Verlust von Magensaft und damit das Entfallen von intraperitonealen Infusionen. Inwieweit diese Idee der Mageninnenmessung mit den zur Zeit zur Verfügung stehenden Meßwertaufnehmern als auch operationstechnisch realisierbar ist, sei dahingestellt.

Den Anforderungen, die die QSA-Techniken an die Kontinuität der Meßwertaufzeichnung stellt, genügte allerdings auch die von uns entwickelte Methode, wobei durch meßtechnische Änderungen eine Verbesserung möglich wäre. So ließe sich z.B. das Sekretionsvolumen photoelektrisch wohl zuverlässiger und genauer bestimmen als durch die Tropfenzahl. Andererseits erbrachte aber gerade die notwendige Überprüfung der Tropfenvolumina das nicht erwartete Ergebnis, daß das Magensekret der Vermeidungstiere gegenüber dem der Kontrolltiere dünnflüssiger wird. Die Ursachen für diesen Befund können im nachhinein nicht mehr erklärt werden.

Ein gelegentlich auftretendes Problem ist das Verstopfen der Fistel bzw. des abführenden Schlauches. Als Ursache dafür kommen Haare oder auch Schleimpropfen in Frage. Zunächst versuchten wir das Problem zu umgehen, indem wir über eine sich im Fistelschaft befindliche Kanüle Preßluft in den Magen leiteten, die eine Verstopfung verhindern sollte. Da sich der erwünschte Erfolg nicht einstellte, blieb nur die ständige visuelle Kontrolle, was auf die Dauer sicherlich keine Lösung darstellt. Am einfachsten läßt sich das Problem der Verstopfung der Fistel wahrscheinlich umgehen, indem man einfach den Fisteldurchmesser um einen Millimeter auf 4 mm vergrößert.

4.2.2 Übersicht und Einordnung der Sekretionsergebnisse

- Übersicht bisheriger Arbeiten

Wie bereits eingangs festgestellt, ergibt die Literatur bezüglich der Auswirkungen emotionaler Belastung auf die Magensekretion kein einheitliches Bild. Nach den jeweils verwendeten Tierarten, den verschiedenen Typen von emotioneller Belastung und den Sekretionsergebnissen seien deshalb die wichtigsten Arbeit anhand einer Tabelle aufgeführt.

Autor und Tierspezies	Emotionale Belastung Art und Zeitstruktur	Sekretion SV = Sekretionsvolumen TS = Totalsekretion ↑ = Erhöhung ↓ = Erniedrigung — = keine Änderung
MAHL (1949), Hunde	Chronic Fear, 12 Std., über Wochen hinweg	Streß : TS ↑
MAHL (1952). Affen	Chronic Fear, 12 Std.. über Wochen hinweg	Streß : TS ↑
	Acute Fear, 1 Std., über Wochen	Streß : TS —
BRADY (1958), Affen	Sidman Avoidance, 6-6 Std.Streß/ Ruhe, über Wochen hinweg	Ruhe : SV und TS ↑ Streß : SV und TS —
POLISH et al (1962), Affen	Sidman Avoidance. 6-6 Std.Streß/ Ruhe. über Wochen hinweg	erste Sitzung: Streß : TS↓ nach 14 Tagen: Streß : TS↑ Ruhe: TS — Anstieg der TS bei Tieren mit Duodenalulcus
PARE´(1972), Ratten	Free shock, 2 Std. Ruhe/2 Std. Streß/2 Std. Ruhe	Streß : TS — SV ↓ Ruhe : TS — SV ↑
	Sidman Avoidance. 1 Std. Ruhe/ 1 Std. Streß, 5 Std. lang im Wechsel	Streß : TS ↑ SV ↓ Ruhe : TS ↓ SV ↑

PARE´& LIVINGSTONE (1973), Ratten	unsignaled shock, 1 Std. Ruhe/ 1 Std. Streß/1 Std. Ruhe	Streß : TS und SV ↓
PARE´& ISOM (1975), Ratten	signaled bzw. unsignaled shock, 12 Std. ohne Ruhe	akuter Streß: SV und TS ↓ chronischer gegenüber akutem Streß : SV und TS ↑
PARE´ (1975), Ratten	,Escape, escape-conflict, Joked-escape, Joked escape-conflict, 1 Std. Ruhe/1 Std. Streß/ 1 Std. Ruhe	Streß : SV und TS ↑

Dieser Überblick zeigt, daß die Belastungen sich in ihrer Art und Zeitstruktur sehr stark unterscheiden, daß aber auch die Sekretionsreaktion erhöht oder erniedrigt sein kann. WEISS (1977) kommt in einem Überblick zu der Folgerung, daß die unmittelbare Reaktion auf Belastung (acute stress) in einer Erniedrigung der Sekretion besteht. Unter Langzeitbedingungen, wie z.B. Sidman Avoidance-Prozeduren, könne es jedoch bei einigen Versuchstieren auch zu einer Erhöhung der Sekretion kommen.

Aufgrund der Streß/Ruhe-Darbietung in Form einer PPBS-Funktion läßt sich unsere Versuchsanordnung mit bisherigen Versuchen, was die Zeitstruktur der Belastung betrifft, natürlich nicht unmittelbar vergleichen. Wollte man trotzdem eine Einordnung vornehmen, so ist unsere Belastungsform eher den chronischen als den akuten Streßbedingungen zuzurechnen und fällt keineswegs in die Kategorie kurzzeitiger Belastung.

- Diskussion der eigenen Ergebnisse

Aus dem Vergleich der beiden Versuchsgruppen sowie der Streß- und Ruhephasen können wir die Erhöhung des Sekretionsvolumens und der Totalsekretion als alleinigen Effekt der Vermeidung erklären. Dieses Ergebnis bestätigt zunächst die WEISS'sche Aussage, daß unter chronischer Belastung, wie z.B. Sidman Avoidance, die Sekretion erhöht sein kann. Die Sekretionserhöhung ist jedoch in unserem Falle weit eindeutiger und ausgeprägter als in anderen Arbeiten (vgl. PARE', 1972).
Die häufig behauptete (BRADY, 1958) und in Kurzzeitversuchen auch nachgewiesene Erhöhung der Sekretion unter Ruhebedingungen können unsere Daten allerdings nicht bestätigen.

Ein weiterer Unterschied - zumindest zu einigen Arbeiten - ist die gleichgerichtete Veränderung von Sekretionsvolumen und Totalsekretion. Dies mag natürlich an der Bestimmung der Totalsekretion aus dem Sekretionsvolumen und der relativ gleichbleibenden Leitfähigkeit liegen, aber auch in anderen, nur an der Physiologie der Magensekretion orientierten Arbeiten (MISHER et al., 1969) findet sich diese Übereinstimmung von Sekretionsvolumen und Totalsekretion.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich des weiteren zwei wesentliche Erkenntnisse formulieren, die einen Teil der Uneinheitlichkeit und Widersprüchlichkeit bisheriger Arbeiten zur Magensekretion (vgl. Tabelle Kap. 4.2.2) zu erklären vermögen. Auffällig an sämtlichen Experimenten PARE´s (vgl. besonders PARE´,1972) wirkt das gleichmäßige Absinken des Sekretionsvolumens, das bei 24-stündiger Versuchsdauer schließlich auf 20 % des Ausgangswertes absinkt. Bei unseren Tieren der Kontrollgruppe zeigt sich weder ein Abfallen der Sekretion mit zunehmender Versuchsauer noch eine Gleichmäßigkeit der Sekretionsverläufe. Daß dieses Sekretionsverhalten eine Folge der fehlenden Infusionen darstellt und nicht das tatsächliche Sekretionsverhalten wiederspiegelt, wird ersichtlich, wenn man sich vor Augen hält, daß PARE´s Versuchstiere fast 10 % ihres Ausgangsgewichtes an Flüssigkeit verloren. In einer späteren Arbeit ersetzte derselbe Autor während einer 12-stündigen Versuchssitzung zwar Flüssigkeit durch Infusion, die Dosierung lag jedoch um ein Sechsfaches unter der von uns verwendeten. Gänzlich unüblich ist der Ersatz der Flüssigkeit in Kurzzeitversuchen, die sich nur über wenige Stunden erstrecken. Aber auch hierbei erreicht der Flüssigkeitsverlust Dimensionen, die zum Teil höher liegen als das gesamte Blutvolumen der Tiere. Wie wichtig die Dosierung der Infusionen für die Basalsekretion ist, erweisen die Arbeiten von KOWALEWSKI

(1973). So zeigt sich bei der von uns nach KOWALEWSKI gewählten Dosierung von 180 ml/kg/24 Std., bei der das Körpergewicht in etwa gehalten wird, nicht das für andere Arbeiten so charakteristische Absinken der Basalsekretion.

Bedingt durch die diskontinuierliche Erfassung der Sekretionsdaten finden sich in der bisherigen Literatur keinerlei Angaben über rhythmische Komponenten im Sekretionsverlauf, die sich in unseren Versuchen zumindest für einige Tiere zeigen ließen.

Weitere Arbeiten zur Rhythmik der Magensekretion sollten hier mehr Klarheit schaffen, denn die genaue Kenntnis der Basalsekretion bildet die Voraussetzung für die Interpretation belastungsbedingter Sekretionsänderungen.

Die rhythmischen Komponenten im Sekretionsverlauf führen uns zu den Ergebnissen der komplexeren Aufgabenstellungen, die mit Hilfe der QSA-Methoden angegangen wurden. Im Vordergrund steht dabei die Frage nach der Impulsantwort des Sekretionssystems, d.h., mit welcher zeitlicher Verzögerung und in welcher Form reagiert die Sekretion auf einen Streßimpuls. Obwohl durch die Mittelung über alle Versuchssitzungen einer Gruppe nivelliert, zeigen sich die Impulsantworten der Vermeidungsgruppe in den Sekretionsparametern deutlich verschieden zur Kontrollgruppe. Im Zusammenhang gesehen (Abbildung 34) ergibt sich für alle Sekretionsparameter, daß das Maximum der Sekretionsantwort auf einen Streßimpuls erst nach mehr als einer Stunde erreicht wird.

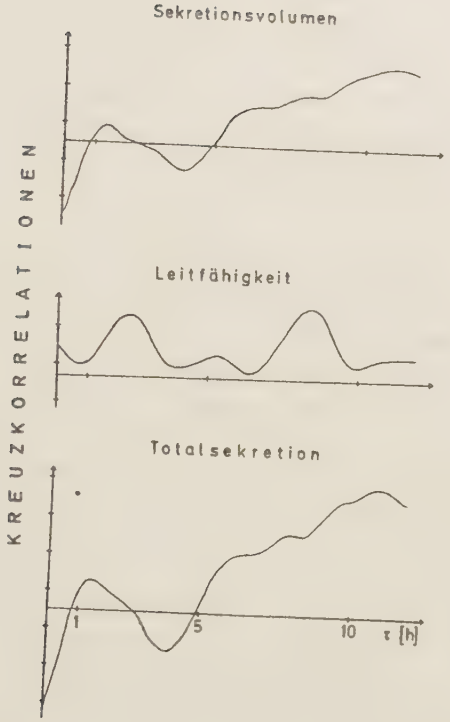


Abb. 34: Kreuzkorrelationen der Vermeidungsgruppe

Wenn die Sekretionsantwort auf Belastung ihr Maximum erst nach mehr als einer Stunde erreicht, so schränkt das die Aussagen aller Kurzzeitversuche (vgl. Tabelle Kap. 4.2.2), die mit ein- bis zweistündigem Wechsel von Streß und Ruhe arbeiten, natürlich erheblich ein. So könnte z.B. das Ansteigen der Sekretion unter Ruhebedingungen nach einstündi-

ger Streßdauer nämlich auch im zeitlichen Verhalten des Sekretionssystems begründet sein und muß keine Folge der einsetzenden Ruhebedingung sein. Es erscheint deshalb sinnvoll, in Kurzzeitversuchen neben der Bestimmung von möglichen Sekretionsrhythmen immer auch die Impulsantwort mitzubestimmen. Die bisher gefundenen Unterschiede von Kurz- und Langzeitversuchen könnten somit eine ganz einfache Erklärung finden.

Ein weiteres Anliegen, das die Verwendung einer QSA-Methode notwendig machte, war die Prüfung der "Resonanzhypothese" [1], d.h., ob das Sekretionssystem durch bestimmte Streß/Ruhe-Frequenzen im Bereich von sechs Stunden verstärkt angeregt werde. Tatsächlich unterscheidet sich das Frequenzband l_2, das einer Anregungsfrequenz von 3 Std. Streß/3 Std. Ruhe entspricht, bei der Versuchsgruppe in allen Sekretionsparametern von der Kontrollgruppe. Noch deutlicher tritt dieser Unterschied in den Vorversuchen zutage. Wegen der gebotenen methodischen Einschränkungen können diese Ergebnisse nur als Hinweis gewertet werden. Die Streß/Ruhe-Anregung brachte nämlich in unserem speziellen Anwendungsfall eine Schwierigkeit mit sich, die nicht auftritt bei der Analyse technischer Systeme, für die die PRBS-Funktion üblicherweise Verwendung findet. Die Anzahl der Anregungssequenzen der PRBS-Funktion soll nämlich so groß wie möglich sein, wobei allerdings nirgendwo eine untere Grenze festgelegt ist. Man kann jedoch davon ausgehen, daß mit sinkender Anzahl an Anregungsfrequenzen die Verlässlichkeit der Aussagen ebenfalls abnimmt. In unserem Falle sind

---

1) Obwohl man bei komplexen rückgekoppelten Systemen nicht von Resonanz spricht, wurde der Begriff doch beibehalten, da die dahinter stehende Idee den Ausgangspunkt der Arbeit bildete.

aber wegen der Länge des Einheitszeitintervalles von 1,5 Stunden und der damit verbundenen Gesamtdauer von 22,5 Stunden einer Sequenz aus Gründen der Belastbarkeit der Tiere natürliche Grenzen gesetzt. Darum mußte sich die Anzahl der Intervalle im Hauptversuch auf vier gegenüber fünf im Vorversuch beschränken. Als Folge dieser geringen Zahl fassen die einzelnen Frequenzbänder jeweils mehrere Anregungsfrequenzen zusammen, die einzeln zu untersuchen wünschenswert gewesen wäre.

4.2.3 Ulkustheorien

Um unsere Ergebnisse in den Kontext der Ulkustheorien einzuordnen, seien in groben Umrissen einige der unüberschaubaren Anzahl an Arbeiten anhand eines Schemas dargestellt (Abbildung 35). Dieses Schema mit nachfolgender Erläuterung sollte nicht den Eindruck erwecken, daß die Ulkusentstehung geklärt sei, sondern lediglich veranschaulichen, wie komplex die Frage sich darstellt und daß demzufolge von einer einzelnen Arbeit nur Teilaspekte zur Lösung des Problems erwartet werden dürfen.

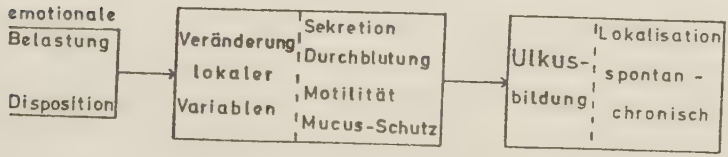


Abb. 35: Schematische Darstellung der Ulkusentstehung

WEISS (1970, 1971 a,b,c) entwarf ein Modell, das die somatischen Auswirkungen unterschiedlicher Arten von emotionaler Belastung beschreibt. Diese Zusammenhänge bestätigte NATELSON (1976) inzwischen auch an Affen. Unter Disposition seien eine Reihe von ganz unterschiedlichen Faktoren zusammengefaßt, wie z.B. genetische Determination (ROTTER und RIMOIN, 1977) oder unterschiedliche Gastrin- (WESDORP und FISCHER, 1974) und Pepsinogenlevels (ADER, 1963). In vier Hauptgruppen teilt HÖLZL (1978) die lokalen Variablen für die Entstehung von Läsionen ein: Hypersekretion, Durchblutungsveränderungen, Motilitätsstörungen, Veränderung der Mucusschutzschicht. Für GEORGE (1968) bildet ein Faktor, an dem Sekretion und Motilität beteiligt sind, nämlich die "Säurekonzentrationskontaktzeit", den ausschlaggebenden Faktor für die Ulzeration. Die Mechanismen der Veränderung der einzelnen lokalen Variablen sind weitgehend unklar. So führt GROSSMAN (1960) für die Hypersekretion alleine drei Möglichkeiten an, u.a. eine exzessive Vagusstimulation. Kommt es schließlich zur Ulkusbildung, so wird die Lokalisation der Geschwüre erklärt als Produkt des Zufalls (SKORYNA, 1963) oder mit Hilfe der THOM'schen Katastrophentheorie (KIRK, 1977).

Von größerer Bedeutung ist die Unterscheidung in spontane Läsionen und chronische Geschwüre. In allen Studien mit emotionaler Belastung, sowohl an Ratten (WEISS, 1971 a,b,c) als auch an Affen in den klassischen BRADY-Arbeiten, handelt es sich nach neueren gastroskopischen Beobachtungen (NATELSON, 1976) nur um wieder heilende Läsionen, nicht aber um chronische Ulzera.

Ordnet man nun in diesen Rahmen unsere Ergebnisse ein, so haben wir als Wirkung emotionaler Belastung die Veränderung einer lokalen Magenvariablen, nämlich eine Sekretionser-

höhung, ermittelt. Diese Hypersekretion kann zu Geschwürbildung führen (PATRICK et al., 1974).
WEISS (1971 a,b,c) zeigte enge Zusammenhänge zwischen der Intensität der Belastung und dem Grad der Ulzeration seiner Versuchstiere. Inwieweit diese Geschwürbildung mit der von uns vorgefundenen Hypersekretion erklärt werden kann, bleibt unbeantwortet. Aufschluß könnte nur ein den WEISS'schen Arbeiten analog durchgeführtes Experiment geben, in dem anstelle der Ulzeration die Sekretion bestimmt wird. Eine ähnlich eindeutige Zuordnung zur emotionalen Belastung darf man für die Sekretion jedoch nicht erwarten, so einfach dies auch als Erklärung der Ulzeration wäre. Vielmehr zeigt bereits ein erster Blick (vgl. obige Abbildung 35), daß an der Geschwürbildung mehrere physiologische Faktoren, von denen die Sekretion nur einer ist, beteiligt sind. Zieht man ferner in Betracht, daß jeder Faktor einen ihm eigenen zeitlichen Verlauf nimmt und unter diesen Faktoren wiederum Wechselwirkungen bestehen, so wird die Komplexität der Geschwürbildung deutlich. Hiermit sind wir wieder am Ausgangspunkt unserer Fragestellung angelangt, daß nämlich die Komplexität und Dynamik der an der Ulzeration beteiligten physiologischen Faktoren entsprechender Modelle und Methoden bedarf.

4.3 Zusammenfassung

Den Ausgangspunkt dieser Arbeit bildeten eine Reihe von ungeklärten Fragen und widersprüchlichen Aussagen zur Magensekretion unter emotionaler Belastung. Da herkömmliche Methoden der komplexen Fragestellung nicht genügen konnten, erwarteten wir von der Verwendung von QSA-Versuchstechniken Aufschluß über die streßbedingte Sekretionsreaktion. Die da-

zu erforderliche und bisher unübliche kontinuierliche Bestimmung der Sekretionsparameter ermöglichte die Einführung der Leitfähigkeitsmessung anstelle einer pH-Messung oder Wasserstoffionentitration. Dabei zeigte sich, daß Änderungen in der Totalsekretion weniger auf Unterschiede in der Konzentration als auf ein verändertes Sekretionsvolumen zurückzuführen sind. Gleichzeitig verändert sich die Konsistenz des Magensekretes unter Belastung, was für die Ulzerogenese eine Rolle spielen könnte. Eine im Vergleich zu anderen Arbeiten ausgeprägtere Erhöhung der Sekretion unter Belastung sowie eine Normalisierung unter Ruhebedingungen erbrachte die Auswertung der Hauptversuche. Aufgrund der kontinuierlichen Aufzeichnung ließen sich in der Kontrollgruppe ohne Belastung rhythmische Komponenten im Sekretionsverlauf zeigen, die bisher wegen der Meßwertaufzeichnung in größeren Zeitabständen und der meist fehlenden Infusionen unbemerkt blieben. Das Maximum der streßbedingten Sekretionsreaktion wird in unseren Versuchen erst nach mehr als einer Stunde erreicht, was den aus anderen Arbeiten bekannten Unterschied von Kurzzeit- und Langzeitversuchen erklären könnte.

Aus den Kreuzleistungsichten ergeben sich Hinweise, daß einzelne Streß/Ruhe-Anregungsfrequenzen das Sekretionssystem stärker anregen.

Rückblickend hat die Verwendung von QSA-Techniken gezeigt, daß damit die komplexeren Fragen zur Sekretion lösbar sind und daß es lohnt, sie nicht nur im technischen, sondern auch im Verhaltensbereich anzuwenden.

Die erforderliche weitergehende Anpassung der QSA-Methoden an das Verhalten der Magensekretion ist vor allem bei der Wahl der Belastungsparameter nach den Ergebnissen dieser Arbeit möglich.

LITERATUR

Ader, R., 1962, Social factors affecting emotionality and resistance to disease in animals: III. Early weaning and susceptibility to gastric ulcers in the rat. A control for nutritional factors, J. Comp. Physiol. Psychol. 55: 600-602

Ader, R., 1963, Plasma pepsinogen level as a predicotr of susceptibility to gastric erosions in the rat, Psychosom. Med. 25: 221-232

Ader, R., Tatum, R., Beels, C.C., 1960a, Social factors affecting emotionality and resistance to disease in animals: I. Age of separation from the mother and susceptibility to gastric ulcers, J. Comp. Physiol. Psychol. 53: 446-454

Ader, R., Beels, C.C., Tatum, R., 1960b, Social factors effecting emotionality and resistance to disease in animals: II. Susceptibility to gastric ulceration as a function of interuptions in social interactions and the time at which they occur , J. Comp. Physiol. Psychol. 53: 455

Barbaree, H.E., Harding, R.K., 1973, Free-operant avoidance behavior and gastric ulceration in rats, Physiol. Behav. 11: 269-271

Bendat, J.S., Piersol, A.G., 1971, Random data: Analysis and measurement procedures, New York: John Wiley

Bolles, J.S., 1970, Species-specific defense reactions and avoidance learning, Psychol. Review 77: 32-48

Brady, J.V, 1958, Ulcers in "executive" monkeys, Sci. Amer. 199: 99-100

Brady, J.V., Porter, R.W., Conrad, D.G., Mason, J.W., 1958, Avoidance behavior and development of gastroduodenal ulcers, J. Exp. Anal. Behav. 1: 69-72

Brodie, D.A., Marshall, R.W., Moreno, O.M., 1962, Effects of restraint on gastric acidity in the rat, Amer. J. of Physiol. 202: 812-814

Buchanan, D., Caul, W.F., 1974, Gastric ulceration in rats induced by self-imposed immobilisation or physical restraint, Physiol. and Behav. 13: 583-588

Desiderato , O., McKinnan, J.R., Hissom, H., 1974, Development of gastric ulcers in rats following stress termination, J. Comp. Physiol. Psychol. 87: 208-214

Documenta Geigy, 1975[7], Wissenschaftliche Tabellen, Stuttgart: Thieme

Dubrasque, M., Sergent, D., Lewin, M., Bonfils, S., 1971, Relationship between circadian rhythms, spontanous activity and restraint ulcer in the rat, in Pfeiffer, C.J., ed., Peptic ulcer, Copenhagen: Munksgaard

Feldman, R.S., Bremner, F.J., 1963, A method for rapid conditioning of stable bar pressing behavior, J. Exp. Anal. Behav. 6: 393-394

George, J.D., 1968, Gastric acidity and motility, Amer. J. Dig. Dis. 13: 376-383

Goesling, W.J., Buchholz, A.R., Carreira, C.J., 1974, Conditioned immobility and ulcer development in rats, J. Gen. Psychol. 91: 231-236

Grossman, M.I., 1960, The pathologic physiology of peptic ulcer, Amer. J. Med. 29: 748-753

Grossman, M.I., 1969, No acid, no hemorrhage? Gastroent. 57: 367

Hölzl, R., 1973, Zwei Beispiele für die Anwendungsmöglichkeiten quantitativer systemanalytischer Verfahren auf die Untersuchung des Vermeidungslernens, Tagung Exp. Psychol., Erlangen

Hölzl, R., 1978, Nichtinvasive Messung der Magenmotilität in der experimentellen Psychosomatik, Vortrag auf der 8. Tagung des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin, Köln

Isermann, R., 1971, Experimentelle Analyse der Dynamik von Regelsystemen (Identifikation I), Mannheim u.a.: Bibliographisches Institut (BI-Hochschultaschenbuch 515/515a*)

Kalveram, K.Th., 1969, Das Marburger-System, Beschreibung und Hinweise für die Benützung, Marburg: Berichte aus dem Institut für Psychologie der Phillips-Universität in Marburg-Lahn, Nr. 20

Kirk, R.M., 1977, Can the singularity of chronic peptic ulcers be described by catastrophe theory and explained by biofeedback, Gastroent. 73: 608-610

Korn, G.A., 1966, Random-process simulation and measurements, New York u.a.: McGraw-Hill

Kowalewski, K., 1973, Effect of volume of intravenous infusion of normal saline on gastric secretion in rats, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 142: 586-588

Lambert, R., 1965, Surgery of the digestive system in the rat, Springfield Ill.: C.C. Thomas

Lane, A., Ivy, A.C., Ivy, E.K., 1957, Response of chronic gastric fistula rat to histamine. Amer. J. Physiol. 190: 221-228

Levine, S., 1956, A further study of infantile handling and adult avoidance learning, J. Personality 25: 70-80

Levine, S., 1966, Stimulation in infancy, Readings from Scientific American, San Francisco: Freeman

Levine, S., Chevalier, J.A., Korchine, S.J., 1956, The effects of early shock and handling on later avoidance learning, J. Personality 24: 475-493

McFarland, D.J., 1971, Feedback mechanisms in animal behavior, London, New York: Academik Press

Mahl, G.F., 1949, Effect of chronic fear on the gastric secretion of HCl in dogs, Psychosom. Med. 11: 30-44

Mahl, G.F., 1952, Relationship between acute and chronic fear and the gastric acidity and blood sugar levels in Macaca mulatta monkeys, Psychosom. Med. 14: 182-210

Mason, J.W., Brady, J.V., Polish, E., Bauer, J.A., Robinson, J.A., Rose, R.M., Taylor, E.D., Patterns of corticosteroid and pepsinogen change related to emotional stress in the monkey, Science 133: 1596-1598

Mikhail, A.A., 1971, Effects of acute and chronic stress situation on stomach acidity in rats, J. Comp. Physiol. Psychol. 74: 23-27

Misher, A., Pendleton, R.G., Staples, R., 1969, Effects of adrenergic drugs upon gastric secretion in rats, Gastroent. 57: 294-299

Mowrer, O.H., 1950, Learning theory and personality dynamics, New York, Ronald

Natelson, B.H., 1976, The executive monkey revisited, in Brooks, F.P., Evers, P.W., eds., Nerves and the gut, Thorofare Slack

Paré, W.P., 1971, Six-hour escape-avoidance work shift and production of stomach ulcers, J. Comp. Physiol. Psychol. 74: 459-466

Paré, W.P., 1972, Conditioning and avoidance responding effects on gastric secretion in the rat with chronic fistula, J. Comp. Physiol. Psychol. 80: 150-162

Paré, W.P., 1975, Coping behavior, punishment and gastric secretion in the rat, Physiol. and Behav. 15: 627-629

Paré, W.P., Isom, K.E., 1975, Gastric secretion as a function of acute and chronic stress in the gastric fistula rat, J. Comp. Physiol. Psychol. 88: 431-435

Pare´, W.P., Livingstone Jr. A., 1973, Shock predicticability and gastric secretion in the chronic gastric fistula rat, Physiol. and Behav. 11: 521-526

Patrick, W.J., Denham, D., Forrest, A.P., 1974, Mucous change in the human duodenum: a light and electron microscopic study and correlation with disease and gastric acid secretion, Gut 15: 767-776

Polish, E., Brady, J.V., Mason, J.W., Thach, J.S., Niemeck, W., 1962, Gastric contents and the occurence of duodenal lesions in the rhesus monkey during avoidance behavior, Gastroent. 43: 193-201

Porter, R.W., Brady, J.V., Conrad, D., Mason, J.W., Galambros, R. & McRioch, D., 1958, Some experimental observations on gastrointestinal lesions in behaviorally conditioned monkeys, Psychosom. Med. 20: 379-394

Reynierse, J.H., 1974, Elitism among albino rats: genius and overachievment, Bull. Psychon. Soc. 4: 33-34

Rice, H.K., 1963, The responding-rest ratio in the production of gastric ulcers in the rat, Psychol. Rec. 13: 11-14

Riess, D., Farrar, G.H., 1972, Shock intensity, shock duration, sidman avoidance acquisition and the "all or nothing" principle in rats, J. Comp. Physiol. Psychol. 81: 347-355

Rotter, J.I, Rimoin, D.L., 1977, Peptic ulcer disease - a heterogenous group of disorders, Gastroent. 73: 604-607

Selye, H., 1936, A syndrome produced by diverse nocuos agents, Nature 138: 32

Selye, H., 1950, Stress, Montreal: ACTA

Selye, H., 1957, Streß beherrscht unser Leben, Düsseldorf: Econ

Sidman, M., 1966, Avoidance behavior, in Honig, W.K., ed. Operant behavior, New York: Appleton

Skoryna, S.C., 1963, Stochastic processes in the causation of peptic ulcer, in Skornya, S.C., ed., Pathophysiology of peptic ulcer, Montreal: McGill

Weiss, J.M., 1970, Somatic effects of predictable and unpredictable shock, Psychosom. Med. 32: 397-408

Weiss, J.M., 1971 a, Effects of coping behavior in different warning signal conditions on stress pathology in rats, J. Comp. Physiol. Psychol. 77: 1-13

Weiss, J.M., 1971 b, Effects of punishing the coping response (conflict) on stress pathology in the rats, J. Comp. Physiol. Psychol. 77:14-21

Weiss, J.M., 1971 c, Effects of coping behavior with and without a feedback signal on stress pathology in rats, J. Comp. Physiol. Psychol. 77: 22-30

Weiss, J.M., 1977, Psychological and behavioral influences on gastrointestinal lesions in animal models, in Maser, J., Seligman, M.E., Psychopathology: experimental models, San Francisco: Freeman

Wesdorp, R.I., Fischer, J.E., 1974, Plasma-gastrin and acid secretion in patients with peptic ulceration, Lancet II: 857-860

Winer, B.J., 1970, Statistical principles in experimental designs, London u.a.: McGraw-Hill

L E B E N S L A U F

Geburt : 6. September 1948 als Sohn des Otto und der Therese Westermeier, geb. Draxelbauer, in München

Familienstand: verheiratet mit Heidrun Westermeier, geb. Bunczkiewicz seit dem 19.11.76

Ausbildung :
1955 - 1959 Grundschule Senftenauerschule München
1959 - 1968 Erasmus Grasser Gymnasium München
1968 - 1974 Studium Biologie/Leibeserziehung mit 1. Staatsexamen an der LMU München, Zulassungsarbeit in Anthropologie am Institut für Frühpädagogik
1975 - 1979 Dissertation am MPI für Psychiatrie, Abteilung Psychologie
1977 - 1979 2. Staatsexamen im Fach Biologie/Leibeserziehung

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit entstand am MPI für Psychiatrie, Abt. Psychologie. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. R. Hölz (MPI für Psychiatrie) für seine vielen wertvollen Anregungen und seine Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Herrn Prof. D. v. Holst (vormals Zoologisches Institut München) und Herrn Dr. A. Raab (Zool. Institut München) habe ich für die freundliche Betreuung der Arbeit zu danken.